

Для цитирования: Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Кайгородова Е.В., Ермоленко Р.В., Самцов Е.Н., Фролова И.Г., Черемисина О.В. Случай полной морфологической регрессии при комбинированном лечении резектабельного Her2/neu-позитивного рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 170–177. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-170-177

For citation: Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Spirina L.V., Kaigorodova E.V., Ermolenko R.V., Samtsov E.N., Frolova I.G., Cheremisina O.V. A case of pathological complete regression in combined modality treatment of resectable her2/neu-positive gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 170–177. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-170-177

СЛУЧАЙ ПОЛНОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО HER2/NEU-ПОЗИТИВНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

А.В. Августинович¹, С.Г. Афанасьев¹, Л.В. Спирина^{1,2}, Е.В. Кайгородова^{1,2},
Р.В. Ермоленко¹, Е.Н. Самцов¹, И.Г. Фролова¹, О.В. Черемисина¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Актуальность. Гиперэкспрессия Her2neu встречается у 15–20 % больных раком желудка и коррелирует с неблагоприятным течением заболевания. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай полной морфологической регрессии резектабельной опухоли желудка с гиперэкспрессией Her2/neu. Пациент получил комбинированное лечение, включающее 8 курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме mFLOT + трастузумаб с последующим хирургическим вмешательством в объеме R0-резекции. Добавление таргетной терапии не оказало негативного влияния на течение периоперационного периода. При плановом морфологическом исследовании операционного материала получено заключение о полном лечебном патоморфозе опухоли (Mandard TGR1). К настоящему времени пациент наблюдается в течение 27 мес без признаков рецидива заболевания. **Заключение.** Тотальная неоадьювантная химиотерапия по схеме mFLOT с трастузумабом при операбельном раке желудка с гиперэкспрессией Her2/neu позволяет надеяться на улучшение отдалённых результатов лечения.

Ключевые слова: рак желудка, гиперэкспрессия Her2neu, комбинированное лечение, неоадьювантная терапия, полная регрессия опухоли.

A CASE OF PATHOLOGICAL COMPLETE REGRESSION IN COMBINED MODALITY TREATMENT OF RESECTABLE HER2/NEU-POSITIVE GASTRIC CANCER

A.V. Avgustinovich¹, S.G. Afanasyev¹, L.V. Spirina^{1,2}, E.V. Kaygorodova^{1,2},
R.V. Ermolenko¹, E.N. Samtsov¹, I.G. Frolova¹, O.V. Cheremisina¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia

2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Background. Overexpression of Her2neu occurs in 15–20% of patients with gastric cancer and correlates with an unfavorable prognosis. **Case report.** We report a case of pathological complete regression of resectable gastric cancer with Her2/neu overexpression. The patient received combined modality treatment including 8

cycles of neoadjuvant chemotherapy with mFLOT + trastuzumab followed by R0 resection. The addition of targeted therapy did not have a negative impact on the perioperative period. Histological examination of the surgical specimen revealed pathological complete response (Mandard TGR1). Currently, the patient has been followed-up for 27 months without signs of disease relapse. **Conclusion.** Total neoadjuvant chemotherapy with mFLOT+ trastuzumab for operable gastric cancer with Her2/neu overexpression allows us to hope for improved long-term treatment outcomes.

Key words: gastric cancer, Her2/neu overexpression, combined modality treatment, neoadjuvant therapy, complete tumor regression.

Введение

Несмотря на устойчивую тенденцию последних десятилетий по снижению заболеваемости раком желудка (РЖ), которая наблюдается как в мировом масштабе, так и в Российской Федерации, показатели смертности при данном заболевании остаются достаточно высокими. По данным мировой литературы, в 2020 г. уровень заболеваемости РЖ равнялся 5,6 % (5-е ранговое место в общей структуре злокачественных новообразований), тогда как по показателю смертности (7,7 %) рак желудка находился на 4-м месте. В нашей стране в 2021 г. рак желудка по показателю заболеваемости занял 6-е ранговое место (5,7 %) среди всех злокачественных новообразований (ЗНО): у мужчин – 4-е (7,0 %), у женщин – 8-е (4,2 %). Однако по уровню смертности в российской популяции рак желудка стабильно удерживает 2-е ранговое место (9,0 %) как в общей структуре среди всех ЗНО, так и вне зависимости от пола больных, занимая 2-е место ранговое место по этому показателю у мужчин (10,0 %) и у женщин (7,9 %) [1, 2].

За последние годы произошли существенные изменения в подходах к лечению как резектабельного, так и диссеминированного РЖ. При раке желудка стадии T $\geq$ 2N $\pm$ M0 в качестве стандарта рассматривается комбинированное лечение, сочетающее различные варианты неoadъювантной и/или периоперационной химиотерапии с радикальным оперативным вмешательством. При неоперабельном РЖ широкое применение получали таргетные препараты [3, 4].

Согласно современным представлениям, РЖ является генетически гетерогенным заболеванием. Большой интерес в плане прогноза, клинического течения и ответа на лекарственную терапию представляет группа новообразований с позитивным Her2/neu-статусом. Her2/neu (также известный как онкоген эритроблостома B2, ERBB2) принадлежит к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Это протоонкоген, белковый продукт которого представляет собой мембраносвязанный тирозинкиназный рецептор, который при активации способствует пролиферации клеток и развитию различных вариантов эпителиальных ЗНО, в том числе рака желудка. В рекомендуемых алгоритмах тестирования статус Her2/neu должен быть сначала проверен иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Положительные (ИГХ 3+) или от-

рицательные (ИГХ 0 или 1+) результаты Her2/neu не требуют дальнейшего тестирования с помощью гибридизации *in situ*. В случаях с ИГХ 2+ (т. е. сомнительной, от слабой до умеренной, полной или базолатеральной или латеральной мембранной реактивности в ≥ 10 % опухолевых клеток) обязательно проводят гибридизацию *in situ* с ДНК-зондами (Her2/CEP17 (центромерная область хромосомы 17) или только Her2). Оценку на основе соотношения или количества копий сигналов используют для определения окончательного статуса Her2/neu. В частности, результаты теста на гибридизацию *in situ* при соотношении Her2/CEP17 ≥ 2 или среднем количестве копий Her2 $\geq 6,0$ сигналов на клетку считаются положительными [5].

Известно, что при метастатическом РЖ гиперэкспрессия белка Her2/neu встречается у 7,3–22,1 % больных, чаще он наблюдается при кишечном гистологическом варианте данной опухоли [6, 7]. Наличие гиперэкспрессии Her2/neu коррелирует с неблагоприятным течением РЖ. Так, по данным южнокорейских авторов, она чаще сопровождается метастатическим поражением лимфатических узлов, возникновением гематогенных метастазов, большей частотой местных рецидивов и распространенностью первичной опухоли [8]. Перспективной стратегией лечения этой категории пациентов является использование трастузумаба, эффективность которого доказана при лечении Her2-позитивного рака молочной железы (РМЖ). Комбинация трастузумаба со стандартной неoadъювантной химиотерапией (НАХТ) значительно увеличила частоту полного клинико-морфологического ответа со стороны первичной опухоли и показатели выживаемости без прогрессирования у данной категории больных РМЖ [9]. В исследовании ToGA (Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer) также продемонстрирована эффективность трастузумаба при метастатическом РЖ (мРЖ). При этом медиана продолжительности жизни пациентов с гиперэкспрессией Her2/neu (ИГХ2+/FISH + или ИГХ3+) при добавлении к химиотерапии трастузумаба составила 16 мес по сравнению с 11,8 мес у больных, получавших химиотерапию в монорежиме [10].

Однако данных о применении трастузумаба в неoadъювантном режиме у пациентов с операбель-

ным Her2-позитивным раком желудка недостаточно, большинство предпринятых исследований находятся в стадии клинического изучения. В частности, первые результаты по исследованию EORTC-1203-GITCG – the INNOVATION-trial ожидаются в 2025 г. По данным отечественных авторов, в исследовании RussTrastPractik, включавшем 15 пациентов с операбельным местнораспространенным Her2-положительным раком желудка, при назначении трастузумаба в сочетании с HAXT по схемам FLOT (n=4) и mFOLFOX (n=11) полная регрессия опухоли (TRG1) зарегистрирована в 20 % случаев, снижение стадии по результатам послеоперационного морфологического исследования составило 53,0 % [11].

В отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в настоящее время проводится исследование по оценке эффективности комбинированного лечения операбельного рака желудка с применением модифицированной схемы химиотерапии по схеме FLOT, согласно которой больные получают все 8 курсов в неoadъювантном режиме, кроме того, с учетом молекулярно-генетических особенностей первичной опухоли дополнительно назначаются пембролизумаб при позитивном PDL1-статусе (CPS>10) или трастузумаб при Her2-позитивном раке желудка [12]. Представляем клинический случай полной морфологической регрессии опухоли у пациента с операбельным Her2-позитивным раком желудка, который получал комбинированное лечение по этой схеме.

Описание клинического случая

Пациент Г., 69 лет, поступил в отделение абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в марте 2021 г. При госпитализации предъявлял жалобы на дискомфорт в эпигастрии после приема, прогрессирующую потерю веса в течение 2 мес. По месту жительства выявлен рак желудка. Больной самостоятельно обратился в НИИ онкологии Томского НИМЦ, где по результатам комплексного обследования в условиях амбулаторно-поликлинического отделения диагноз был подтвержден.

По данным видеогастроскопии (16.03.21): от уровня угла желудка по малой кривизне и передней стенке определяется плоский язвенный дефект каменистой плотности с приподнятыми краями, дистальный край образования расположен на уровне препилорического отдела желудка. Выполнена биопсия, 4 фрагмента. Строение эпителия субкардии и дна желудка соответствует фундальному типу строения. Привратник не смыкается, просвет канала привратника не изменен, свободно проходим для аппарата. Луковица ДПК емкая, слизистая мелковорсинчатая. Заключение: опухоль выходного отдела желудка.

Спиральная компьютерная томография (СКТ) органов брюшной полости с внутривенным кон-

трастированием (30.03.21): стенки желудка в области антрального отдела утолщены до 15 мм, просвет органа сужен, перигастральная инфильтрация не выражена; признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и паренхиматозных органов не выявлено. Заключение: опухоль антрального отдела желудка (рис. 1).

Заключение по результатам гистологического (№ 6744–47/21, 29.03.21) и ИГХ (№ 379/21 (ЭГДС), 29.03.21) исследований: аденокарцинома высокой степени дифференцировки. ICD-O code 8140/3. C-erB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako) статус положительный (3+) (рис. 2).

По результатам обследования сформулирован клинический диагноз: Рак антрального отдела желудка cT3N0M0 стадии. С учетом распространенности первичной опухоли и данных морфологического исследования принято решение о проведении неoadъювантной химиотерапии по модифицированной схеме FLOT + трастузумаб: доцетаксел в дозе 50 мг/м² внутривенно капельно, оксалиплатин в дозе 85 мг/м² внутривенно капельно, длительность инфузии – 2 ч, лейковорин в дозе 200 мг/м² внутривенно капельно, длительность инфузии – 2 ч, 5-фторурацил в дозе 2600 мг/м² в течение 46–48 ч (повторный курс через 2 нед); трастузумаб вводился в дозе 6 мг/кг 1 раз в 2 нед. До начала комбинированного лечения, 06.04.21 выполнена диагностическая лапароскопия, при ревизии брюшной полости данных за метастазы по брюшине не получено.



Рис. 1. Больной Г., 69 лет. Диагноз: Рак антрального отдела желудка. СКТ органов брюшной полости до начала лечения. В антральном отделе желудка определяется утолщение стенок за счет опухолевой инфильтрации.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Patient G., 69 years. Diagnosis: Cancer of the antrum of the stomach. Spiral CT of the abdominal organs before treatment. Tumor infiltration of the walls of the antrum of the stomach.

Note: created by the authors

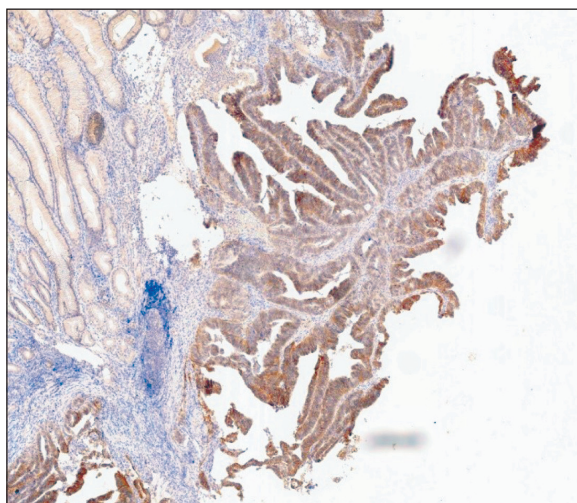


Рис. 2. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Больной Г., 69 лет. Диагноз: Рак антрального отдела желудка. Гиперэкспрессия Her2/neu. Гистологический сканер Aperio AT2, Leica, $\times 400$.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Microphoto. Immunohistochemistry. Patient G., 69 years. Diagnosis: Cancer of the antrum of the stomach. Overexpression of Her2/neu. Histological scanner Aperio AT2, Leica, $\times 400$.
Note: created by the authors

В соответствии с планом комбинированного лечения в период с 09.04.21 по 06.08.21 проведено 8 курсов предоперационной химиотаргетной терапии по схеме mFLOT + трастузумаб, которую больной перенес относительно удовлетворительно, из побочных реакций отмечались тошнота, лейкопения лёгкой степени. Побочные эффекты купировались назначением стандартной консервативной терапии, дополнительных перерывов между курсами НАХТ не требовалось.

При контрольном обследовании по данным видеогастроскопии (30.08.21): от уровня угла желудка по малой кривизне и передней стенке определяется эпителизованный рубец с упорядоченной структурой слизистой, стенка желудка на этом уровне умеренно ригидна. Дистальный край образования расположен на уровне препилорического отдела желудка в виде гиперплазированного рубца. Складки слизистой желудка расположены в продольном направлении, подвижны, эластичны. Заключение: регрессия опухоли. При СКТ-контроле органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (31.08.21): признаков опухолевого роста в желудке не выявлено. Заключение: регрессия опухоли (рис. 3).

В запланированные сроки, через 4 нед после завершения НАХТ в соответствии с планом комбинированного лечения, 07.09.21 больному выполнена радикальная операция в объёме видеоассистированной субтотальной дистальной резекции желудка с перигастральной лимфодиссекцией D2. Интра- и послеоперационный период протекали без особенностей, осложнений не наблюдалось. Больной выписан из стационара в

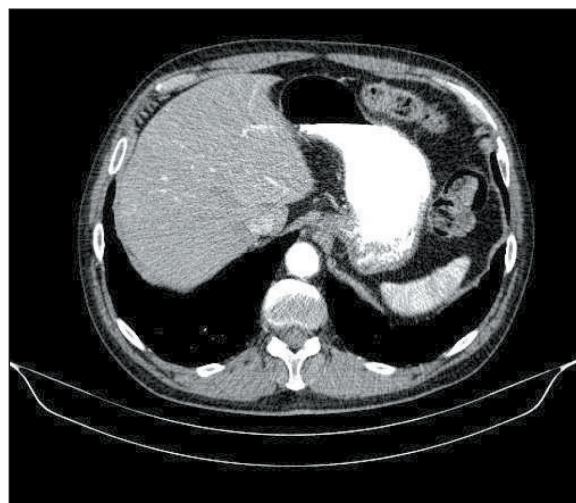


Рис. 3. Больной Г., 69 лет. Диагноз: Рак антрального отдела желудка. СКТ органов брюшной полости после завершения неoadъювантной химиотаргетной терапии. В антральном отделе желудка опухоль не определяется.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Patient G., 69 years. Diagnosis: Cancer of the antrum of the stomach. Spiral CT of the abdominal organs after neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab. The tumor in the antrum of the stomach is not visualized. Note: created by the authors

удовлетворительном состоянии на 8-е сут после операции, швы сняты на 10-е сут после операции в амбулаторных условиях.

При плановом послеоперационном гистологическом исследовании зафиксирован полный лечебный патоморфоз опухоли по шкале А.М. Mandard [TRG1], границы резекции, 11 исследованных лимфоузлов – без особенностей. Таким образом, установлен окончательный диагноз: Рак антрального отдела желудка cT3N0M0/ypT0N0M0 стадии. С учетом завершенности комбинированного лечения и данных послеоперационного гистологического исследования адъювантная химиотерапия не назначалась.

При динамическом наблюдении в течение 27 мес после завершения комбинированного лечения, по данным плановых контрольных обследований признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявлено.

Обсуждение

В настоящее время препарат трастузумаб (рекомбинантное ДНК-производное гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно взаимодействует с внеклеточным доменом рецептора 2 эпидермального фактора роста человека – Her2) является основой эффективной терапии при лечении Her2-положительного рака молочной железы и желудка. В 1998 г. данный препарат одобрен для лечения Her2-положительного (позитивного или с доказанной амплификацией онкогена Her2 или избыточной экспрессией белка Her2 в опухоли) метастатического рака молочной железы [13]. В дальнейшем показана его эффектив-

ность при лечении больных с диссеминированным РЖ [14]. Включение трастузумаба в стандарты лечения рака желудка основано на результатах исследования III фазы ToGA (ClinicalTrials.gov: NCT01041404), которые показали, что добавление трастузумаба к схеме капецитабин + цисплатин или фторурацил + цисплатин улучшало показатели общей выживаемости (ОВ) у больных диссеминированным Her2-положительным раком желудка или гастро-пищеводного перехода от 11,1 (при полихимиотерапии в монорежиме) до 13,8 мес (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,60–0,91; $p=0,0048$) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) от 5,5 до 6,7 мес (ОР 0,71; 95 % ДИ: 0,59–0,85; $p=0,0002$) соответственно. При наличии гиперэкспрессии Her2/neu (ИГХ2+/FISH + или ИГХ3+) показатели ОВ возрастали до 16,0 мес [10]. В дальнейших исследованиях, посвященных оценке эффективности сочетания трастузумаба и паклитаксела при лечении больных с Her2-положительным мРЖ, получены аналогичные результаты. В частности, по данным К. Nishikawa et al. (2017) [15] применение данной комбинации у больных мРЖ в исследовании II фазы JFMC45-1102 не сопровождалось значительной и/или неконтролируемой токсичностью и привело к увеличению медианы ВБП и ОВ до 5,1 и 17,1 мес соответственно.

Было бы логично ожидать, что включение трастузумаба в схемы комбинированного лечения больных с резектабельным Her2-положительным раком желудка будет также сопровождаться улучшением отдаленных результатов. Однако данные литературы не позволяют утвердительно ответить на этот вопрос, поскольку пока не представлены окончательные результаты проводимых клинических исследований (PETRARCA, INNOVATION, PERHER и др.) [11, 16]. В ряде публикаций положительно оцениваются первые итоги применения трастузумаба в сочетании с периоперационной химиотерапией при Her2-положительным резектабельном РЖ [17, 18]. В частности, в испанском исследовании НЕОНХ II фазы оценивались эффективность и токсичность схемы периоперационной химиотаргетной терапии, включающей капецита-

бин, оксалиплатин и трастузумаб (XELOX-T) у 36 пациентов с Her2-положительным резектабельным раком желудка или гастро-пищеводного перехода. После трех курсов предоперационной терапии у 14 (38 %) пациентов наблюдался частичный ответ, у 18 (50%) – стабилизация заболевания. Оперирован 31 больной, у 28 (90 %) выполнена резекция R0, 3 (9,6%) пациента умерли от хирургических осложнений. В послеоперационном периоде 24 пациентам удалось продолжить терапию по схеме XELOX-T, из них 22 больных завершили поддерживающую терапию трастузумабом. Медиана наблюдения равнялась 24,1 мес, при этом показатель 18-месячной ВБП составил 71 % (95 % ДИ 53–83 %) [19]. В ряде сообщений указывается на увеличение частоты полных морфологических регрессий при дополнительном назначении трастузумаба у данной категории больных [17, 18]. В настоящее время многие авторы отмечают значимую положительную корреляцию между увеличением уровня ОВ и полной морфологической регрессией первичной опухоли в ответ на проведенное лечение [20, 21].

В представленном клиническом наблюдении описан персонифицированный подход в комбинированном лечении Her2-позитивного рака желудка. В результате неoadъювантной химиотерапии по схеме mFLOT в сочетании с трастузумабом получена полная морфологическая регрессия. Важным обстоятельством является благоприятный профиль безопасности препарата. Максимальным проявлением токсичности у данного пациента явилась лейкопения лёгкой степени, не потребовавшая отмены лечения, увеличения перерывов между курсами или редукции дозы препаратов и не отразившаяся на течении послеоперационного периода. При динамическом наблюдении в течение более 2 лет после завершения комбинированного лечения признаков прогрессирования опухолевого процесса не отмечено. Дальнейшее изучение применения таргетной терапии при гиперэкспрессии Her2/neu у больных операбельным раком желудка позволяет надеяться на улучшение отдалённых результатов лечения данной категории пациентов РЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*]. Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
3. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В., Малихова О.А., Проценко С.А., Рябов А.Б., Стилюди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А., Хомяков В.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли. 2019; 9(3S2): 308–323. [*Besova N.S., Bolotina L.V., Kalinin A.E., Kononets P.V., Malikhova O.A., Protsenko S.A., Ryabov A.B., Stilidi I.S., Ter-Ovanesov M.D., Tryakin A.A., Khomyakov V.M. Practical recommendations for drug treatment of gastric cancer. Malignant tumors.* 2019; 9(3S2): 308–323. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-308-323.

4. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmiegel W., Pohl M., Stoecklacher J., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Fischbach W., Mahlberg R., Trojan J., Koenigsmann M., Martens U.M., Thuss-Patience P., Egger M., Block A., Heinemann V., Illerhaus G., Moehler M., Schenk M., Kullmann F., Behringer D.M., Heike M., Pink D., Teschendorf C., Löhr C., Bernhard H., Schuch G., Rethwisch V., von Weikert L.F., Hartmann J.T., Kneba M., Daum S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oduncu F.S., Güntner M., Hozaeel W., Reichart A., Jäger E., Kraus T., Mönig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D.; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 May 11; 393(10184): 1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

5. Bartley A.N., Washington M.K., Colasacco C., Ventura C.B., Ismaila N., Benson A.B. 3rd, Carrato A., Gulley M.L., Jain D., Kakar S., Mackay H.J., Streutker C., Tang L., Troxell M., Ajani J.A. 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. *J Clin Oncol*. 2017 Feb; 35(4): 446–464. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4836.
6. Ruschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura R.Y, Penault-Llorca F, van de Vijver M, Viale G. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol*. 2012; 2(5): 637–50. doi: 10.1038/modpathol.2011.198.2.
7. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Ruschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008 Jun; 52(7): 797–805. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x.
8. Im S.A., Lee K.E., Nam E., Kim D.Y., Seong C.M., Park H.Y., Han W.S., J.Y., Lee S.N. The prognostic significance of the overexpression of HER-2/ neu in Korean gastric carcinomas and the in vitro effects of Anti-HER-2/neu antibody on cell growth in the gastric carcinoma cell lines. *Cancer Res Treat*. 2003; 35(2): 109–16. doi:10.4143/crt.2003.35.2.109.
9. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Manikhas A., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M., Vazquez F., Byakhov M., Lichinitser M., Climent M.A., Ciruelos E., Ojeda B., Mansutti M., Bozhok A., Baronio R., Feyereislova A., Barton C., Valagussa P., Baselga J. 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. *Lancet*. 2010; 375 (9712): 377–384. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
10. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., Lordick F., Ohtsu A., Omuro Y., Satoh T., Aprile G., Kulikov E., Hill J., Lehle M., Ruschoff J., Kang Y.K.; ToGA Trial Investigators. 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; 376(9742): 687–97. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
11. Орлова Р.В., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Жукова Н.В., Авраменко И.В., Андросова А.В., Жукова А.Е., Иванова А.К., Попова Н.В. Трастузумаб + FOLFOX6/FLOT в качестве периоперационной терапии HER2-позитивного резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода: исследование RussTrastPractik (промежуточный анализ). Медицинский алфавит. 2020; (38): 46–51. [Orlova R.V., Belyak N.P., Kutukova S.I., Zhukova N.V., Avramenko I.V., Androsova A.V., Zhukova A.E., Ivanova A.K., Popova N.V. Trastuzumab + FOLFOX6/FLOT as perioperative therapy for HER2-positive, resectable gastric cancer and cardioesophageal transition: RussTrastPractik study (interim analysis). *Medical alphabet*. 2020; (38): 46–51. (in Russian)]. doi: 10.33667/2078-5631-2020-38-46-51.
12. Августининович А.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю., Костромитский Д.Н., Спирина Л.В., Черемисина О.В. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неоадьювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(1): 11–19. [Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Volkov M.Yu., Kostromitsky D.N., Spirina L.V., Cheremisina O.V. Short-term efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(1): 11–19. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19.
13. Baselga J., Norton L., Albanell J., Kim Y.M., Mendelsohn J. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu over-expressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res*. 1998; 58(13): 2825–31.
14. Чайка А.В., Гусакова М.С., Хомяков В.М., Рябов А.Б., Каприн А.Д. Терапия HER2-положительного рака желудка – обзор молекулярно-генетических особенностей сигнального пути, результатов клинических исследований. Вопросы онкологии. 2023; 69(1): 45–54. [Chayka A.V., Gusakova M.S., Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Kaprin A.D. HER2-positive cancer therapy – review of clinical findings and of molecular genetic features of the signaling pathway. *Problems in Oncology*. 2023; 69(1): 45–54. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-45-54.
15. Nishikawa K., Takahashi T., Takaihi H., Miki A., Noshiro H., Yoshikawa T., Nishida Y., Iwasa S., Miwa H., Masuishi T., Boku N., Yamada Y., Kodaera Y., Yoshida K., Morita S., Sakamoto J., Saji S., Kitagawa Y. Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-na ve patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102). *Int J Cancer*. 2017; 140(1): 188–196. doi:10.1002/ijc.30383.
16. Zhu Z., Gong Y.B., Xu H.M. Neoadjuvant therapy strategies for advanced gastric cancer: Current innovations and future challenges. *Chronic Dis Transl Med*. https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.03.004.
17. Hofheinz R., Hegewischbecker S., Thusspatience P.C., Kunzmann V., Fuchs M., Graeven U., Homann N., Heinemann V., Pohl M., Tannapfel A., Al-Batran S.E. Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2014; 15: 4073, 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4073.
18. Hofheinz R.D., Merx K., Haag G.M., Springfield C., Ettrich T., Borchert K., Krtzschmar A., Teschendorf C., Steigler G., Ebert M.P., Gotkkurt E., Mahlberg R., Homann N., Pink D., Bechstein W., Reichardt P., Flach H., Gaiser T., Battmann A., Oduncu F.S., Loose M., Sookthai D., Pauligk C., Göetze T.O., Al-Batran S.E. 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. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 10; 40(32): 3750–3761. doi: 10.1200/JCO.22.00380.
19. Rivera F., Izquierdo-Manuel M., García-Alfonso P., Martínez de Castro E., Gallego J., Limón M.L., Alsina M., López L., Galan M., Falco E., Manzano J.L., González E., Muñoz-Unceta N., Lopez C., Aranda E., Fernandez E., Jimenez-Foseca P. Perioperative trastuzumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with HER2-positive resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: NEOHX phase II trial. *Eur J Cancer*. 2021 Mar; 145: 158–167. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.005.
20. Stark A.P., Ikoma N., Chiang Y.J., Estrella J.S., Das P., Minsky B.D., Blum M.M., Ajani J.A., Mansfield P., Badgwell B.D. Characteristics and Survival of Gastric Cancer Patients with Pathologic Complete Response to Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(11): 3602–10. doi: 10.1245/s10434-019-07638-8.
21. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Титова Л.Н., Мозеров С.А., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Лечебный патоморфоз после неоадьювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 38–46. [Skoropad V.Yu., Kudriavtsev D.D., Titova L.N., Moserov S.A., Agababyan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(3): 38–46. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-38-46.

Поступила/Received 10.01.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 30.01.2024

Принята к публикации/Accepted 21.02.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Августининович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: aov862@yandex.ru. SPIN-код: 2952-6119. Researcher ID (WOS): D-6062-2012. Author ID (Scopus): 56392965300. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Кайгородова Евгения Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8286-3757. Author ID (Scopus): 24778286000. ORCID: 0000-0003-4378-6915.

Ермоленко Роман Владимирович, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5040-2558. Researcher ID (WOS): HCH-5503-2022. ORCID: 0000-0002-9112-6041.

Самцов Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

ВКЛАД АВТОРОВ

Августинович Александра Владимировна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала, написание текста.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: редактирование.

Спирина Людмила Викторовна: редактирование.

Кайгородова Евгения Викторовна: сбор и обработка материала, написание текста.

Ермоленко Роман Викторович: сбор и обработка материала.

Самцов Евгений Николаевич: сбор и обработка материала.

Фролова Ирина Георгиевна: сбор и обработка материала.

Черемисина Ольга Владимировна: сбор и обработка материала.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Афанасьев С.Г. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Авторы Фролова И.Г. (доктор медицинских наук, профессор) и Черемисина О.В. (доктор медицинских наук) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 8 от 16.03.2021 г.

Информированное согласие

От больного получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 23.12.2023).

ABOUT THE AUTHORS

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: aov862@yandex.ru. Researcher ID (WOS): D-6062-2012. Author ID (Scopus): 56392965300. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Ludmila V. Spirina, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National

Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Department of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Evgenya V. Kaigorodova, MD, DSc, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 24778286000. ORCID: 0000-0003-4378-6915.

Roman V. Ermolenko, MD, Radiologist, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HCH-5503-2022. ORCID: 0000-0002-9112-6041.

Evgeny N. Samtsov, MD, DSc, Radiologist, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexandra V. Avgustinovich: study conception and design, data collection and analysis, writing of the manuscript.

Sergey G. Afanasyev: editing of the manuscript.

Ludmila V. Spirina: editing of the manuscript.

Evgenya V. Kaigorodova: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Roman V. Ermolenko: data collection and analysis.

Evgeny N. Samtsov: data collection and analysis.

Irina G. Frolova: data collection and analysis.

Olga V. Cheremisina: data collection and analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Afanasyev S.G. is an executive editor of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Prof. Frolova I.G. and Dr. Cheremisina O.V. are the members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 8 dated March 16, 2021.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journals (date of signing 23.12.2023).