

УДК 616.33-006.6-073-074
ББК Р614.2-073+Р616-076.5

В.Н. ДИОМИДОВА, О.А. ЕФИМОВА

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА

Ключевые слова: рак желудка, иммуногистохимия, лучевая диагностика.

Злокачественные новообразования желудка характеризуются значительной гетерогенностью гистологического строения и молекулярного профиля. Определение статусов биомаркеров Her-2 и PD-L1 методами иммуногистохимии критически важно для выбора тактики лечения, однако требует инвазивного забора биопсийного материала и сопряжено с временными затратами. В связи с этим представляет научный и практический интерес определение корреляций между данными лучевой диагностики (компьютерной томографии, ультразвукового исследования) и результатами иммуногистохимического анализа. Выявление таких взаимосвязей может способствовать оптимизации диагностического алгоритма и формированию более обоснованных прогностических предположений на этапе планирования терапии.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа результатов лучевой диагностики и иммуногистохимического исследования при раке желудка для совершенствования его современной диагностики.

Материалы и методы. Проведен проспективный и ретроспективный анализ данных 407 пациентов со злокачественными новообразованиями желудка, обследованных в БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии и БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии в 2022–2024 гг. Всем пациентам выполнены компьютерная томография и ультразвуковое исследование, 104 пациентам – иммуногистохимическое исследование биопсийного и/или постоперационного материала. Статистическая обработка данных проведена с использованием программ Microsoft Excel 2007, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ результатов иммуногистохимического исследования показал, что гиперэкспрессия белка Her-2 была определена у 11,9% пациентов ($n = 11$), негативный Her-2 статус – у 88,1% ($n = 81$). Экспрессия PD-L1 была выявлена у 28,3% пациентов ($n = 26$), негативный PD-L1 статус – у 71,7% ($n = 66$). Все случаи с позитивными Her-2 и PD-L1 тестами представлены аденокарциномами. Сравнительный анализ данных лучевой диагностики показал преобладание антравальной локализации опухоли (31,5%), эндофитного типа роста (91,3%) и субтотального поражения желудка (20,7%). Установлено статистически значимое преобладание поздних стадий опухолевого процесса (рT3-T4 по классификации TNM и IV клиническая стадия) среди пациентов с позитивными Her-2 и PD-L1 тестами ($p < 0,05$). Метастатическое поражение обнаружено у 55,4% пациентов с преимущественной локализацией в брюшине (58,8%) и печени (52,9%). Статистически значимых различий в локализации метастазов в зависимости от Her-2 и PD-L1 статуса не установлено ($p > 0,05$).

Выводы. Определена ассоциация позитивного статуса Her-2 и PD-L1 с поздними стадиями (рT3-T4) и высокой степенью злокачественности рака желудка. Преобладающими характеристиками по данным лучевой диагностики являются локализация первичной опухоли в антравальном отделе желудка, эндофитный тип роста и метастатическое поражение брюшины и печени. Комплексное использование методов лучевой диагностики и иммуногистохимического исследования позволяет получать дополнительную информацию о биологии опухоли, что способствует оптимизации диагностического алгоритма.

Введение. Злокачественные новообразования (ЗНО) желудка, согласно данным современных исследований, представляют собой гетерогенную группу онкологических заболеваний, характеризующихся высокой заболеваемостью и смертностью [11, 17, 19, 24]. Как отмечают Е.С. Smyth et al. (2020), ЗНО желудка

отличаются высокой степенью молекулярного и фенотипического полиморфизма. Диагностический алгоритм при раке желудка (РЖ) предусматривает первоначальную гистологическую верификацию посредством эндоскопической биопсии с последующим поэтапным применением методов визуализации, включая компьютерную томографию (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и лапароскопию [20].

J. Shin и Y.S. Park (2024) отмечают существенные сложности в дифференцировке гистологической структуры опухоли, обусловленные значительным фенотипическим перекрытием различных типов карцином. Особую диагностическую сложность представляют случаи с нечасто встречающимися вариантами гистоморфологии [22].

Современная научная литература содержит многочисленные публикации, посвященные результатам клинического применения онкомаркера Her-2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2; синонимы – CerB-2, ERBB2). Прогностическая значимость изменений экспрессии Her-2 доказана для различных ЗНО, включая РЖ [4]. Не менее важным является определение экспрессии PD-L1 (B7-H1 или CD274) – трансмембранного белка, взаимодействующего с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах и способствующего прогрессированию опухоли [6].

Согласно данным M. Akhtar et al. (2021), иммуногистохимическое (ИГХ) исследование является наиболее рациональным способом оценки экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани. Авторы продемонстрировали возможность использования четырех диагностических антител (22C3, 28-8, SP263, SP142) на двух иммуногистохимических платформах (Dako и Ventana) и указали на взаимозаменяемость наборов для окрашивания PD-L1 (Dako 22C3, Dako 28-8, Ventana SP263) при проведении ИГХ-исследования [5].

Стандартизация оценки биомаркеров PD-L1 при РЖ требует дифференцированного подхода к выбору системы интерпретации ИГХ-результатов, включая TPS, CPS, IC и TC. Показатели TPS (процент окрашенных опухолевых клеток), IC (доля площади окрашенных иммунных клеток) и TC (процент площади окрашенных опухолевых клеток) имеют ограниченное применение при РЖ [7, 9, 10, 14, 21]. В отличие от них, комбинированный показатель позитивности CPS, интегрирующий оценку как опухолевых, так и иммунных клеток, признан наиболее клинически значимым для определения экспрессии PD-L1 при данной нозологии [5]. При этом ИГХ-исследования сохраняют при РЖ центральное место в комплексной оценке статуса, как PD-L1, так и Her-2 [1].

Актуальность ИГХ-исследований подтверждается современными клиническими рекомендациями, предписывающими определение статуса Her-2 независимо от стадии РЖ [3] и обязательную оценку PD-L1 для установления показаний к терапии ингибиторами контрольных точек [2].

В связи с этим поиск корреляций между данными лучевой диагностики и результатами ИГХ-исследований представляет значительный научный и практический интерес для оптимизации диагностического процесса.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа результатов лучевой диагностики и ИГХ-исследований при РЖ для совершенствования его своевременной диагностики.

Материалы и методы. Проспективно и ретроспективно проанализированы результаты исследования и лечения 407 пациентов с ЗНО желудка на базе БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии и БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии в 2022–2024 гг.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Рак желудка» (2023) всем пациентам с РЖ в полном объеме выполнен диагностический стандарт: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, патологоанатомическое исследование (ПГИ), дополненное ИГХ-исследованием.

На первом этапе диагностики всем пациентам (100%) были выполнены инструментальные исследования: эзофагогастроудоденоскопия желудка и две надцатиперстной кишки (Olympus GIF-H190, Olympus EVIS EXERA III CV-190 Plus, Olympus Medical System Corp., Япония), КТ органов брюшной полости и желудка (Access CT Philips, Philips company, Китай и Light Speed RT 16, GE, США), а также УЗИ желудка (Mindray Resona 7, Mindray, Китай).

На втором этапе исследования расширенный диагностический алгоритм, включавший ПГИ и ИГХ-исследования, был применен у 104 пациентов. Анализу подвергся биопсийный и/или послеоперационный материал, полученный из первичной опухоли и метастатических очагов ЗНО желудка. Для ПГИ изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм из парафиновых блоков, содержащих образцы опухолевой ткани, используя полуавтоматический ротационный микротом Thermo Fisher Scientific HM 340E (США). Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином на автоматической станции Leica ST5010 Autostainer XL (Германия) с последующей микроскопией препаратов под микроскопом Olympus CX41 (Япония) с увеличением $\times 20$ и $\times 200$.

Далее был проведен анализ тех же образцов биопсийного или операционного материала методом ИГХ-исследования ($n = 104$). Экспрессию белков различных рецепторов в ткани ЗНО желудка оценивали на автоматическом иммуногистостейнере Roche Ventana BenchMark Uitra (Ventana/Roche, США, 2021) с использованием различных панелей антител.

По данным комплексного исследования пациентов с ЗНО желудка ($n = 407$) были установлены следующие гистологические типы опухоли: адено-карцинома ($n = 293$), перстневидно-клеточный рак ($n = 49$), гастроинтестинальная стромальная опухоль ($n = 27$), нейроэндокринная неоплазия ($n = 15$), недифференцированный рак ($n = 13$), плоскоклеточный рак ($n = 10$).

У 104 пациентов с различными гистологическими типами ЗНО желудка полученные данные были подвергнуты более развернутому анализу результатов ИГХ-исследований, исходя из которых определены группы пациентов. В группу N1 ($n = 92$) выделены больные РЖ с результатами экспрессии белка Her-2 и PD-L1: 61 мужчина с медианой возраста 64 года (95% ДИ = 39,5–80,0 года) и 31 женщина с медианой возраста 68 лет (95% ДИ = 34,0–80,5 года).

В группе N2 ($n = 12$) – пациенты с иными гистологическими типами ЗНО желудка (с гастроинтестинальной опухолью – 7, нейроэндокринными неоплазиями – 5), имеющие результаты других панелей антител для ИГХ-теста, исключая Her-2 и PD-L1: 4 мужчины с медианой возраста 57 лет (95% ДИ = 40,9–75,8 года) и 8 женщин с медианой возраста 59 лет (95% ДИ = 36,1–83,6 года) (табл. 1).

При этом в группе N1 экспрессию белка PD-L1 определяли с помощью двух клонов антител PD-L1 (22c3), PD-L1 (SP263).

Подсчет результатов PD-L1 теста осуществляли тремя способами: CPS ($n = 84$), TC ($n = 7$), TPS ($n = 4$). При этом у двух пациентов провели PDL-1 тест сразу с двумя клонами PD-L1 (22c3) CPS вместе с PD-L1 (SP263) TC, а также у одного пациента – PD-L1 (22c3) CPS вместе с PDL-1 (22c3) TPS.

Таблица 1

Критерии распределения пациентов по группам исследования

Группа	Критерии		
	включения	невключения	исключения
N1 (n = 92)	- пациенты с гистологически подтвержденным РЖ; - наличие интерпретируемого результата Her-2 и PD-L1 ИГХ-теста; - возраст старше 18 лет	- синхронный и метахронный первично-множественный рак; - возраст меньше 18 лет; - беременность; - ЗНО желудка, кроме РЖ; - результаты ИГХ-тестов, кроме экспрессии белка Her-2 и PD-L1	- скучный и неинформативный (с некротическими массами) биопсийный и операционный материал для проведения ИГХ-исследования; - неопределенный Her-2 статус; - PD-L1 тесты с ядерным окрашиванием и краевой эффект окрашивания
N2 (n = 12)	- пациенты с гастроинтестинальной опухолью и нейроэндокринными неоплазиями желудка; - наличие интерпретируемого результата ИГХ-теста с другими панелями антител, кроме Her-2 и PD-L1; - возраст старше 18 лет	- синхронный и метахронный первично-множественный рак; - возраст меньше 18 лет; - РЖ; - результаты тестов экспрессии белков Her-2 и PD-L1	- скучный и неинформативный (с некротическими массами) биопсийный и операционный материал для проведения ИГХ-исследования

Экспрессию PD-L1 оценивали как положительную при выявлении мембранныго окрашивания любой интенсивности в опухолевых клетках и/или опухоль-инфилтратирующих лимфоцитах. Отрицательным считали результат с отсутствием мембранныго окрашивания в указанных клеточных популяциях.

Результат ИГХ-исследования Her-2 статуса считали положительным при наличии интенсивного, полного, базолатерального или латерального мембранныго окрашивания скопления опухолевых клеток в биопсийном материале или $\geq 10\%$ клеток опухоли в операционном материале в 10 полях зрения, отрицательным – при отсутствии мембранныго окрашивания опухолевых клеток в биопсийном материале или его наличии в $< 10\%$ клеток опухоли послеоперационном материале.

Статистическую обработку данных производили с использованием программы Microsoft Excel 2007. Рассчитывали медиану, 95% доверительный интервал, минимальные и максимальные значения. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Анализ результатов экспрессии Her-2 белка у больных с РЖ. Из общего числа обследованных в группе N1 ($n = 92$) гиперсекреция белка Her-2 на поверхности раковых клеток (позитивный Her-2 статус) определена у 11 (11,9%) больных РЖ, Her-2 негативный статус – у 81 (88,1%) пациента.

Среди больных с РЖ с гиперэкспрессией белка Her-2 преобладали лица мужского пола – 10 человек (90,9%) с медианой возраста 66,5 года (95% ДИ = 50,25–76 лет), была одна женщина в возрасте 54 года. Во всех (100%) случаях Her-2 позитивный статус был установлен только у больных с adenокарциномой желудка. Другие гистологические типы РЖ среди пациентов с Her-2 позитивным тестом не были выявлены.

Из числа пациентов с РЖ при отсутствии экспрессии белка Her-2 также преобладали мужчины (51 человек – 62,9% с медианой возраста 64 года, 95% ДИ = 39,25–81 год) над женщинами (30 человек – 37,1% с медианой возраста 68 лет, 95% ДИ = 33,9–80,55 года).

Her-2 негативный статус преимущественно определялся при adenокарциноме желудка – у 71 (87,7%). Однако Her-2 негативный статус был установлен и при других гистологических типах РЖ: перстневидно-клеточном – у 9 (11,1%) и плоскоклеточном – у 1 (1,2%).

В группе N1 пациентов с Her-2 позитивным и негативным статусом преобладали опухоли высокой степени злокачественности (high-grade) – 54,5% и 77,8% соответственно (табл. 2).

Таблица 2
Сравнительный анализ типов гистологической структуры опухоли и экспрессии белка Her-2 у пациентов с РЖ

Показатели		Her-2 статус (n = 92)	
		негативный (n = 81)	позитивный (n = 11)
Гистологический тип	Аденокарцинома (n = 82)	71	11
	Перстневидно-клеточный рак (n = 9)	9	–
	Плоскоклеточный рак (n = 1)	1	–
Степень злокачественности	low-grade (n = 23)	18	5
	high-grade (n = 69)	63	6

Во всех случаях раннего РЖ патологоанатомической (pT1, pT2 по классификации TNM, 8-я редакция, 2017 г.) и клинической стадии (I, II) опухолевого процесса определялся Her-2 негативный статус (19 (3,5%) и 6 (7,4%) соответственно) ($p < 0,05$).

У больных с Her-2 позитивным и негативным статусами РЖ преимущественно установлен на pT3 (54,5% и 49,4% соответственно) и pT4 (45,5% и 43,2%) патоморфологических стадиях ($p < 0,05$).

Her-2 позитивный и негативный статус был преимущественно выявлен у пациентов с РЖ на IV клинической стадии (81,8% и 49,4% соответственно) ($p < 0,05$). При этом раннего РЖ и рака, ограниченного подслизистым слоем желудка, не было (табл. 3).

Таблица 3
Анализ стадии опухолевого процесса и экспрессии белка у пациентов с РЖ

Стадии		Her-2 статус (n = 92)	
		негативный (n = 81)	позитивный (n = 11)
Клиническая стадия	I (n = 1)	1	–
	II (n = 18)	18	–
	III (n = 24)	22	2
	IV (n = 49)	40	9
pT-стадия по TNM	T1 (n = 0)	–	–
	T2 (n = 6)	6	–
	T3 (n = 46)	40	6
	T4a (n = 32)	27	5
	T4b (n = 8)	8	–

С помощью методов лучевой диагностики (КТ и УЗИ желудка) установлены отделы желудка с преимущественным поражением тела (32,6%), антрального отдела (31,5%) и субтотальное поражение органа (20,7%) ($p < 0,05$).

В группе N1 зависимости статуса Her-2 и поражения конкретного отдела желудка не установлено ($p > 0,05$) (табл. 4).

Среди больных РЖ с определением Her-2 статуса у подавляющего большинства (81,8% и 92,6%) по данным КТ и УЗИ желудка установлен эндофитный тип роста опухоли РЖ, намного реже визуализировался смешанный экзоэндофитный тип роста опухоли (18,2% и 7,4% соответственно) ($p < 0,05$). Экзофитный тип роста опухоли не установлен (табл. 5).

Таблица 4

Анализ локализации опухоли по отделам желудка и экспрессии белка Her-2 у пациентов с РЖ

Отдел желудка	Her-2 статус (n = 92)	
	негативный (n = 81)	позитивный (n = 11)
Кардиальный отдел (n = 9)	7	2
Тело (n = 30)	26	4
Антравальный отдел (n = 29)	25	4
Пилорический канал (n = 2)	2	—
Поражение 2–4 отделов (субтотально) (n = 19)	18	1
Поражение всех отделов (тотально) (n = 3)	3	—

Таблица 5

Анализ типа роста опухоли и экспрессии белка у пациентов с РЖ

Характер роста опухоли	Her-2 статус (n = 92)	
	негативный (n = 81)	позитивный (n = 11)
Экзофитный (n = 0)	—	—
Эндофитный (n = 84)	75	9
Смешанный экзоэндофитный (n = 8)	6	2

По данным методов лучевой диагностики (КТ и УЗИ желудка) установлено, что в группе N1 (n = 92) у 51 (54,4%) пациента с РЖ были отдаленные метастазы с поражением одного или нескольких органов и тканей сразу ($p < 0,05$). Среди них 12 (23,5%) больных РЖ с позитивным результатом Her-2 теста и 39 (76,5%) пациентов с негативным Her-2 тестом.

Установлены отдаленные метастазы преимущественно по брюшине у 60,0% больных РЖ и в печени у 54,0% пациентов.

Поражение органов при этом не показало статистически значимых различий между Her-2 позитивным и негативным статусом ($p > 0,05$) (табл. 6).

Таблица 6

Анализ локализации отдаленных метастазов при РЖ с Her-2 статусом

Локализация отдаленных метастазов	Her-2 статус (n = 51)	
	негативный (n = 39)	позитивный (n = 12)
Канцероматоз брюшины (n = 30)	23	7
Печень (n = 28)	20	8
Легкие (n = 2)	—	2
Кости (n = 6)	5	1
Яичники (n = 1)	1	—
Забрюшинные лимфоузлы (n = 14)	9	5
Надключичные лимфоузлы (n = 3)	3	—
Асцит (n = 10)	7	3

Анализ результатов экспрессии белка PD-L1 у больных РЖ. В группе N1 (n = 92) установлено 26 (28,3%) позитивных результатов PD-L1 и 66 (71,7%) отрицательных результатов PD-L1 теста.

Среди пациентов с PD-L1 позитивным статусом было 19 (73,1%) мужчин с медианой возраста 64 года (95% ДИ = 39,25–81 год) и 7 (26,9%) женщин с медианой возраста 69,5 года (95% ДИ = 44,75–77,9 года). PD-L1 позитивные результаты ИГХ выявлены только при adenокарциноме желудка.

Среди пациентов с PD-L1 негативным статусом были 42 (63,6%) мужчины с медианой возраста 64,5 года (95% ДИ = 49,75–76,2 года) и 24 (36,4%) женщины с медианой возраста 68,5 лет (95% ДИ = 39,5–81,15 года). PD-L1 негативные результаты преимущественно выявлены при adenокарциноме желудка – 84,9%

($n = 56$), реже – при перстневидно-клеточном раке – 13,6% ($n = 9$) и плоскоклеточном раке – 1,5% ($n = 1$).

В исследуемой группе при PD-L1 позитивном и негативном статусе преобладали опухоли высокой степени злокачественности – 73,1% и 68,2% соответственно (табл. 7).

Таблица 7
Сравнительный анализ типов гистологической структуры опухоли и PD-L1 статуса у пациентов с РЖ

Показатели		PD-L1 ($n = 92$)	
		негативный ($n = 66$)	позитивный ($n = 26$)
Гистологический тип	Аденокарцинома ($n = 82$)	56	26
	Перстневидно-клеточный рак ($n = 9$)	9	–
	Плоскоклеточный рак ($n = 1$)	1	–
Степень злокачественности	low-grade ($n = 22$)	15	7
	high-grade ($n = 63$)	45	19

В группе N1 пациентов с РЖ PD-L1 позитивным и негативным тестом ИГХ определялась опухоль с большой глубиной инвазии – pT3 и pT4 патологоанатомические стадии (48,9% и 43,5% соответственно) ($p < 0,05$).

У больных РЖ с PD-L1 позитивным и негативным статусом опухолевый процесс выявлен преимущественно на IV клинической стадии – 57,7% и 53,0% соответственно ($p < 0,05$). Поражение малой глубины инвазии РЖ в стенку органа не обнаружено (табл. 8).

Таблица 8
Анализ стадии опухолевого процесса и экспрессии белка PD-L1 у пациентов с РЖ

Стадии		PD-L1 ($n = 92$)	
		негативный ($n = 66$)	позитивный ($n = 26$)
Клиническая стадия	I ($n = 1$)	-	1
	II ($n = 17$)	13	4
	III ($n = 24$)	18	6
	IV ($n = 50$)	35	15
pT-стадия по TNM	T1 ($n = 0$)	-	-
	T2 ($n = 7$)	3	4
	T3 ($n = 45$)	34	11
	T4a ($n = 31$)	22	9
	T4b ($n = 9$)	7	2

По данным лучевых методов диагностики (КТ и УЗИ желудка) определены отделы желудка с преимущественным поражением антравального отдела – 32,6%, тела – 31,5% и субтотальное поражение желудка – 21,7% ($p < 0,05$).

Среди пациентов с РЖ статистически значимого отличия в локализации отдаленных метастазов в зависимости от PD-L1 статуса нет ($p > 0,05$) (табл. 9).

Таблица 9
Анализ локализации опухоли по отделам желудка и результатам экспрессии белка PD-L1 у пациентов с РЖ

Отдел желудка	PD-L1 ($n=92$)	
	негативный ($n = 66$)	позитивный ($n = 26$)
Кардиальный отдел ($n = 9$)	5	4
Тело ($n = 29$)	22	7
Антравальный отдел ($n = 30$)	24	6
Пилорический канал ($n = 1$)	1	–
Поражение 2–4 отделов (субтотально) ($n = 20$)	12	8
Поражение всех отделов (тотально) ($n = 3$)	2	1

По данным КТ и УЗИ желудка у больных РЖ при PD-L1 позитивном и негативном статусе установлен преимущественно эндофитный тип роста опухоли РЖ (88,5% и 93,9% соответственно). В редких случаях определялся смешанный экзоэндофитный тип роста опухоли при PD-L1 позитивном статусе – 11,5%, при PD-L1 негативном статусе – 6,1%. Опухоли с экзофитным типом роста опухоли РЖ не обнаружены (табл. 10).

Таблица 10
Анализ типа роста опухоли и PD-L1 статуса у пациентов с РЖ

Характер роста опухоли	PD-L1 (n = 92)	
	негативный (n = 66)	позитивный (n = 26)
Экзофитный (n = 0)	–	–
Эндофитный (n = 85)	62	23
Смешанный экзоэндофитный (n = 7)	4	3

С помощью методов лучевой диагностики (КТ и УЗИ желудка) установлено, что в группе N1 (n = 92) у 51 (55,4%) пациента с РЖ были отдаленные метастазы с поражением одного или нескольких органов и тканей сразу, среди них 14 (27,5%) больных РЖ с позитивным результатом PD-L1 теста и 37 (72,5%) – с негативным результатом PD-L1 теста.

Отдаленные метастазы преимущественно выявлены по брюшине – 58,8% и в печени – 52,9%. Поражение органов при этом не показало статистически значимых различий между PD-L1 позитивным и негативным статусом (табл. 11).

Таблица 11
Анализ локализации отдаленных метастазов при РЖ с PD-L1 статусом

Локализация отдаленных метастазов	PD-L1 (n = 51)	
	негативный (n = 37)	позитивный (n = 14)
Канцероматоз брюшины (n = 30)	20	10
Печень (n = 27)	19	8
Легкие (n = 3)	2	1
Кости (n = 5)	4	1
Яичники (n = 1)	–	1
Забрюшинные лимфоузлы (n = 14)	9	5
Надключичные лимфоузлы (n = 4)	3	1
Асцит (n = 10)	4	6

Обсуждение результатов. ИГХ-исследования в оценке Her-2 статуса и PD-L1 при РЖ в настоящее время являются основными [3].

Современные ИГХ методы направлены на выявление PD-L1 белков опухоли для последующего назначения специфической терапии моноклональными антителами (ингибиторы рецепторов PD-1) [12].

Литературные данные об эффективности исследования PD-L1 противоречивы. Часть авторов указывает на высокую чувствительность ингибиторов рецепторов PD-1 в эффективности лечения рака, в том числе на PD-L1 отрицательные результаты [5, 6]. Однако есть работы, отмечающие отсутствие эффекта от препаратов за счет появления резистентности к нему. J.Y. Sun et al. отметил длительный положительный лечебный эффект от терапии моноклональными антителами лишь у небольшой части пациентов. Отсутствие эффекта от терапии и прогрессирование онкопроцесса автор объяснил появлением устойчивости опухолевых клеток к ингибиторам рецепторов PD-1 [22].

В клинических рекомендациях по РЖ (2023) иммуногистохимические и молекуллярно-генетические исследования биопсийного или послеоперационного

материала относят к категории дополнительных диагностических исследований с целью определения показаний к таргетной терапии. Среди этих диагностических исследований выделены следующие: определение микросателлитных повторов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в РЖ методом полимеразной цепной реакции, исследования белка к Her-2 с помощью ИГХ или методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), выявление белка PD-L1 ИГХ. При этом результат PD-L1 теста является положительным при пороговом значении комбинированного показателя позитивности (CPS) ≥ 1 [2].

В руководстве по определению Her-2 статуса от Российского общества онкологов, Центра контроля качества иммуногистохимических исследований ФГБОУ ДПО РМФНПО МЗ России и Российского общества клинической онкологии описан алгоритм оценки Her-2 статуса, который начинается с выполнения ИГХ-исследования. А в случае получения Her-2 статуса с результатом 2+ (неопределенный статус) переходят к методу гибридизации *in situ* (ISH) с использованием двуцветного набора (SISH или FISH). Критерием положительного Her-2 статуса с результатом 3+ ИГХ методы является выраженное полное, базолатеральное или латеральное мембранные окрашивание раковых клеток [3].

В публикации T. Koortman et al. (2015) представлены результаты сравнительного анализа маркера Her-2 позитивности при раке пищевода и желудка на основании исследования 321 пациента с гистологически подтвержденной adenокарциномой пищевода и желудка. Исследования данных авторов отмечают большую позитивность Her-2 при первичном раке пищевода – у 25,0% больных, чем при первичном РЖ (7,4%) [16].

В работе M. Hofmann et al. также отмечается низкий процент гиперсекреции белка Her-2 в пределах 20–25% среди пациентов с adenокарциномой пищевода, желудочно-пищеводного перехода и желудка [13].

Результаты ИГХ-исследования экспрессии рецептора Her-2 у пациентов с запущенным РЖ, по данным G. Tamura et al. (2012), показали частоту встречаемости Her-2 (2+ или 3+) у 15,1% обследованных больных (у 11 человек из 73) [23].

В нашей работе установлена малая доля Her-2 тестов с позитивным результатом, она составила 11,9% от общего числа проведенных Her-2 тестов. При этом один случай с неопределенным результатом (2+) исключен из исследования. Все случаи положительных Her-2 тестов были представлены adenокарциномами. Позитивных результатов PD-L1 теста также было меньше негативных (28,3% против 71,7%). Позитивные PD-L1 тесты были выявлены только при adenокарциноме.

Оценка корреляции между фенотипической экспрессией и прогрессированием опухоли при высокодифференцированной adenокарциноме желудка в зависимости от стадии опухолевого процесса, проведенная ранее T. Nakamura et al. (2005), показала следующее. В зависимости от преобладания в структуре опухоли компонентов слизистой или подслизистой и наличия метастазов в лимфоузлах, при прогрессировании РЖ определяемая в начальных стадиях опухоли высокодифференцированная adenокарцинома желудка теряет свою фенотипическую экспрессию, несмотря на сохранение своей морфологии [18].

Нами установлено преобладание низкодифференцированных опухолей (77,8%) при определении экспрессии белка Her-2 у больных РЖ с Her-2 негативным статусом, а также у больных РЖ с Her-2 позитивным статусом (54,6%). Опухоли высокой степени злокачественности выявлены у больных РЖ с негативным и позитивным PD-L1 статусом (68,2% и 73,1% соответственно).

Y. Bach et al. указали на небольшой процент (20–25%) Her-2 позитивных результатов ИГХ-исследования у больных РЖ. Среди пациентов с Her-2 позитивным РЖ было достоверно меньше низкодифференцированных опухолей (16%), чем среди больных с Her-2 негативным РЖ (55%). При этом в группе больных с Her-2 позитивным статусом ответ на химиотерапию был выше, чем в группе с Her-2 негативным статусом [8]. Схожие данные получены группой исследователей в Южной Корее. B.J. Kim et al. выявили у 16,4% больных РЖ Her-2 позитивный статус и отметили лучший ответ на химиотерапию в данной группе, чем в группе с Her-2 негативным РЖ [15]. Однако прогнозирование выживаемости больных РЖ в зависимости от Her-2 статуса неоднозначно [8, 15].

Нами установлено, что при позитивном и негативном результатах ИГХ-исследования трансмембранных белков РЖ Her-2 и PD-L1 отмечается преобладание поздних клинических стадий опухолевого процесса.

Среди случаев РЖ с инвазией первичной опухоли в серозную оболочку желудка и имеющих результаты Her-2 теста ($n = 32$) преобладали пациенты с Her-2 отрицательным статусом – 84,4% ($n = 27$). Контактная инвазия РЖ в прилежащие органы выявлена только у пациентов с Her-2 отрицательным статусом ($n = 8$).

Из числа больных РЖ с инвазией первичной опухоли в серозную оболочку, прошедших ИГХ-исследования белка PD-L1 ($n = 31$), выявлено преобладание отрицательных результатов PD-L1 тестирования – 70,9% ($n = 22$). При этом пациентов с инвазией первичной опухоли РЖ в прилежащие органы и ткани ($n = 9$) при PD-L1 негативном результате теста также было больше – 77,8% ($n = 7$), чем больных РЖ с PD-L1 позитивным результатом теста.

Выводы. Проведенное исследование выявило статистически значимую ассоциацию позитивного статуса Her-2 и PD-L1 с поздними стадиями опухолевого процесса (рT3-T4 и IV клиническая стадия) и высоким уровнем злокачественности при adenокарциноме желудка. Установлено, что антральный отдел служит основной локализацией первичной опухоли РЖ, а эндофитный тип роста остается доминирующим независимо от статуса Her-2 и PD-L1. Канцероматоз брюшины и метастазы печени определены как преобладающие зоны диссеминации при РЖ, что верифицировано методами лучевой диагностики (КТ и УЗИ желудка).

Комплексное применение методов лучевой диагностики и ИГХ-исследования дает возможность получить дополнительную информацию о биологии опухоли, способствуя оптимизации диагностического алгоритма и совершенствованию лечебной тактики при РЖ.

Литература

1. Определение HER2-статуса карцином различных локализаций / С.В. Вторушин, Н.В. Крахмаль, Л.Э. Завалишина и др. // Архив патологии. 2023. Т. 85, № 6. С. 31–46. DOI: 10.17116-patol20238506131.
2. Рак желудка: клинические рекомендации / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» и Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». М., 2023. 61 с.
3. Руководство по тестированию HER2-статуса / Л.Э. Завалишина, Н.А. Горбань, С.В. Вторушин и др. // Злокачественные опухоли. М., 2024. Т. 10. С. 36. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-10e-36.
4. Современные представления о прогностической/предиктивной роли и оценке рецептора HER2 при раке желудка. Обзор литературы / Д.Л. Ротин, О.В. Паклина, И.О. Тинькова и др. // Российский биотерапевтический журнал. 2020. Т. 19, № 2. С. 6–12. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-6-12.
5. Akhtar M., Rashid S., Al-Bozom I.A. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagn Pathol*, 2021, vol. 16(94). DOI: 10.1186/s13000-021-01151-x.
6. Akinleye A., Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *Journal of hematology and oncology*, 2019, vol. 12(92). DOI: 10.1186/s13045-019-0779-5.

7. Ancevski H.K., Socinski M.A., Villaruz L.C. PD-L1 testing in guiding patient selection for PD-1/PD-L1 inhibitor therapy in lung cancer. *Mol Diagn Ther*, 2018, vol. 22(1), pp. 1–10. DOI: 10.1007-s40291-017-0308-6.
8. Bach Y., Sharma D., Aoyama H. et al. Ramucirumab and paclitaxel in second or greater lines of therapy in patients with HER2-positive gastroesophageal cancer: a single center study. *Oncologist*, 2025, vol. 30(3). DOI: 10.1093/oncolo/oyaf037.
9. Darvin P., Toor S.M., Sasidharan N.V., Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med*, 2018, vol. 50(12), pp. 1–11. DOI: 10.1038/s12276-018-0191-1.
10. Davis A.A., Patel V.G. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all U.S. Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*, 2019, vol. 7(1), p. 278. DOI: 10.1186/s40425-019-0768-9.
11. Fang H., Zhou Y., Bai X. et al. The VEGFA-Induced MAPK-AKT/PTEN/TGF β Signal Pathway Enhances Progression and MDR in Gastric Cancer. *Genes (Basel)*, 2024, vol. 15(10), p. 1266. DOI: 10.3390/genes15101266.
12. He X., Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Res*, 2020, vol. 30(8), pp. 660–669. DOI: 10.1038/s41422-020-0343-4.
13. Hofmann M., Stoss O., Shi D. et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*, 2008, vol. 52(7), pp. 797–805. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x.
14. Hutarew G. PD-L1 testing, fit for routine evaluation? From a pathologist's point of view. *Memo*, 2016, vol. 9(4), pp. 201–206. DOI: 10.1007/s12254-016-0292-2.
15. Kim B.J., Jee H.J., Rha S.Y. et al. Ramucirumab plus paclitaxel as a second-line treatment in HER2-positive gastric cancer: subgroup analysis of a nationwide, real-world study in Korea (KCSG-ST19-16). *Gastric Cancer*, 2022, vol. 25(3), pp. 609–618. DOI: 10.1007/s10120-021-01276-4.
16. Koopman T., Smits M.M., Louwen M. et al. HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinicopathological analysis and comparison. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2015, vol. 141, pp. 1343–1351. DOI: 10.1007/s00432-014-1900-3.
17. López M.J., Carballo J., Alfaro A.L. et al. Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, vol. 181, 103841. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103841.
18. Nakamura T., Yao T., Kabashima A. et al. Loss of phenotypic expression is related to tumour progression in early gastric differentiated adenocarcinoma. *Histopathology*, 2005, vol. 47(4), pp. 357–367. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02242.x.
19. Shin J., Park Y.S. Unusual or Uncommon Histology of Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*, 2024, vol. 24(1), pp. 69–88. DOI: 10.5230/jgc.2024.24.e7.
20. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I. et al. Gastric cancer. *Lancet*, 2020, vol. b396(10251), pp. 635–648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
21. Sun C., Mezzadra R., Schumacher T.N. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint. *Immunity*, 2018, vol. 48(3), pp. 434–452. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.
22. Sun J.Y., Zhang D., Wu S. et al. Resistance to PD-1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy: mechanisms, predictive factors, and future perspectives. *Biomark Res.*, 2020, vol. 8, p. 35. DOI: 10.1186-s40364-020-00212-5.
23. Tamura G., Osakabe M., Yanagawa N. et al. Comparison of HER2 immunohistochemical results using a monoclonal antibody (SV2-61y) and a polyclonal antibody (for Dako HercepTest) in advanced gastric cancer. *Pathology International*, 2012, vol. 62, pp. 513–517. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2012.02843.x.
24. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumors. WHO classification of tumors vol. 1. 5th ed. Lyon, France, IARC, 2019, 635 p.

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

ЕФИМОВА ОКСАНА АЛЕКСЕЕВНА – врач-рентгенолог, Республиканский клинический онкологический диспансер; старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (oksanalekseevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).

Valentina N. DIOMIDOVA, Oksana A. EFIMOVA

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF RADIATION DIAGNOSTICS AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EXAMINATION OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Key words: *gastric cancer, immunohistochemistry, radiation diagnostics.*

Malignant neoplasms of the stomach are characterized by significant heterogeneity of histological structure and molecular profile. Determining the status of Her-2 and PD-L1 biomarkers using immunohistochemistry methods is critical for selecting the treatment tactics, but requires invasive biopsy sampling and is time-consuming. On the back of this, determining the correlations between radiological diagnostic data (computed tomography, ultrasound examination) and the results of immunohistochemical analysis is of scientific and practical interest. Identifying such correlations may contribute to optimising the diagnostic algorithm and forming more reasonable prognostic assumptions at the therapy planning stage.

The aim of the study is to conduct a comparative analysis of the results of radiation diagnostics and immunohistochemical examination in gastric cancer in order to improve its timely diagnosis.

Materials and methods. A prospective and retrospective analysis of the data from 407 patients with gastric malignancies examined at the BI "Republican Clinical Oncology Dispensary" under the Health Ministry of Chuvashia and the BI "Municipal Clinical Hospital № 1" under the Health Ministry of Chuvashia in 2022-2024 was carried out. All patients underwent computed tomography and ultrasound examination, 104 patients underwent immunohistochemical examination of biopsy and/or postoperative material. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2007, and differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The analysis of the immunohistochemical study results showed that Her-2 protein over-expression was detected in 11.9% of patients ($n = 11$), and Her-2 negative status was identified in 88.1% ($n = 81$). PD-L1 expression was detected in 28.3% of patients ($n = 26$), and negative PD-L1 status was found in 71.7% ($n = 66$). All cases with positive Her-2 and PD-L1 tests are represented by adenocarcinomas. A comparative analysis of radiation diagnostic data showed the predominance of antral tumor localization (31.5%), endophytic growth type (91.3%) and subtotal gastric lesion (20.7%). A statistically significant predominance of the late stages of the tumor process (pT3-T4 according to the TNM classification and clinical stage IV) was found among patients with positive Her-2 and PD-L1 tests ($p < 0.05$). Metastatic lesion was found in 55.4% of patients, with predominant localization in the peritoneum (58.8%) and liver (52.9%). There were no statistically significant differences in metastases localization depending on Her-2 and PD-L1 status ($p > 0.05$).

Conclusions. Association of the positive status of Her-2 and PD-L1 with advanced stages (pT3-T4) and a high degree of malignancy of gastric cancer was determined. The predominant characteristics according to radiation diagnostics are localization of the primary tumor in the antrum of the stomach, endophytic type of growth and metastatic lesion of the peritoneum and liver. An integrative use of radiological diagnostic methods and immunohistochemical testing provides additional information about tumour biology, which helps to optimise the diagnostic algorithm.

References

1. Vtorushin S.V., Krakhmal' N.V., Zavalishina L.E. et al. *Opredelenie HER2-statusa kartsinom razlichnykh lokalizatsii* [Assessment of HER2 status of carcinomas of various localizations]. Arkhiv Patologii, 2023, no. 85(6), pp. 31–46. DOI: 10.17116/patol20238506131.
2. Rak zheludka: klinicheskie rekomendatsii [Gastric cancer: clinical guidelines]. Moscow, 2023, 61 p.
3. Zavalishina L.E., Gorban' N.A., Vtorushin S.V. et al. *Rukovodstvo po testirovaniyu HER2-statusa* [Guidelines for HER2 Status Testing]. In: *Zlokachestvennye opukholi* [Malignant Tumors]. Moscow, 2024, vol. 10, p. 36. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-10e-36.
4. Rotin D.L., Paklina O.V., Tin'kova I.O. et al. Sovremennye predstavleniya o prognosticheskoi/prediktivnoi roli i otseinke retseptora HER2 pri rake zheludka. Obzor literatury [Current point of view on prognostic and predictive roles and practical application of HER2 receptor's detection. Literature review]. Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal, 2020, no. 2, pp. 6–12. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-6-12.
5. Akhtar M., Rashid S., Al-Bozom I.A. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagn Pathol*, 2021, vol. 16(94). DOI: 10.1186/s13000-021-01151-x.
6. Akinleye A., Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *Journal of hematology and oncology*, 2019, vol. 12(92). DOI: 10.1186/s13045-019-0779-5.
7. Ancevski H.K., Socinski M.A., Villaruz L.C. PD-L1 testing in guiding patient selection for PD-1/PD-L1 inhibitor therapy in lung cancer. *Mol Diagn Ther*, 2018, vol. 22(1), pp. 1–10. DOI: 10.1007/s40291-017-0308-6.

8. Bach Y., Sharma D., Aoyama H. et al. Ramucirumab and paclitaxel in second or greater lines of therapy in patients with HER2-positive gastroesophageal cancer: a single center study. *Oncologist*, 2025, vol. 30(3). DOI: 10.1093/oncolo/oyaf037.
9. Darvin P., Toor S.M., Sasidharan N.V., Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med*, 2018, vol. 50(12), pp. 1–11. DOI: 10.1038/s12276-018-0191-1.
10. Davis A.A., Patel V.G. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all U.S. Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*, 2019, vol. 7(1), p. 278. DOI: 10.1186/s40425-019-0768-9.
11. Fang H., Zhou Y., Bai X. et al. The VEGFA-Induced MAPK-AKT/PTEN/TGF β Signal Pathway Enhances Progression and MDR in Gastric Cancer. *Genes (Basel)*, 2024, vol. 15(10), p. 1266. DOI: 10.3390/genes15101266.
12. He X., Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Res*, 2020, vol. 30(8), pp. 660–669. DOI: 10.1038/s41422-020-0343-4.
13. Hofmann M., Stoss O., Shi D. et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*, 2008, vol. 52(7), pp. 797–805. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x.
14. Hutarew G. PD-L1 testing, fit for routine evaluation? From a pathologist's point of view. *Memo*, 2016, vol. 9(4), pp. 201–206. DOI: 10.1007/s12254-016-0292-2.
15. Kim B.J., Jee H.J., Rha S.Y. et al. Ramucirumab plus paclitaxel as a second-line treatment in HER2-positive gastric cancer: subgroup analysis of a nationwide, real-world study in Korea (KCSG-ST19-16). *Gastric Cancer*, 2022, vol. 25(3), pp. 609–618. DOI: 10.1007/s10120-021-01276-4.
16. Koopman T., Smits M.M., Louwen M. et al. HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinicopathological analysis and comparison. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2015, vol. 141, pp. 1343–1351. DOI: 10.1007/s00432-014-1900-3.
17. López M.J., Carbajal J., Alfaro A.L. et al. Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, vol. 181, 103841. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103841.
18. Nakamura T., Yao T., Kabashima A. et al. Loss of phenotypic expression is related to tumour progression in early gastric differentiated adenocarcinoma. *Histopathology*, 2005, vol. 47(4), pp. 357–367. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02242.x.
19. Shin J., Park Y.S. Unusual or Uncommon Histology of Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*, 2024, vol. 24(1), pp. 69–88. DOI: 10.5230/jgc.2024.24.e7.
20. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I. et al. Gastric cancer. *Lancet*, 2020, vol. b396(10251), pp. 635–648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
21. Sun C., Mezzadra R., Schumacher T.N. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint. *Immunity*, 2018, vol. 48(3), pp. 434–452. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.
22. Sun J.Y., Zhang D., Wu S. et al. Resistance to PD-1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy: mechanisms, predictive factors, and future perspectives. *Biomark Res.*, 2020, vol. 8, p. 35. DOI: 10.1186/s40364-020-00212-5.
23. Tamura G., Osakabe M., Yanagawa N. et al. Comparison of HER2 immunohistochemical results using a monoclonal antibody (SV2-61y) and a polyclonal antibody (for Dako HercepTest) in advanced gastric cancer. *Pathology International*, 2012, vol. 62, pp. 513–517. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2012.02843.x.
24. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumors. WHO classification of tumors vol. 1. 5th ed. Lyon, France, IARC, 2019, 635 p.

VALENTINA N. DIOMIDOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital № 1, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

OKSANA A. EFIMOVA – Radiologist, Republican Oncology Dispensary; Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (oksanalekseevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).

Формат цитирования: Диомидова В.Н., Ефимова О.А. Сравнительный анализ результатов лу-чевой диагностики и иммуногистохимического исследования пациентов с раком желудка [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2025. № 4. С. 15–27. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/4/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-4-15-27.