

На правах рукописи

Комин Юрий Анатольевич

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И КОМПЬЮТЕРНО-
ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

14.03.02 – патологическая анатомия

Автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Волгоград – 2021

Работа выполнена в Обнинском институте атомной энергетики - филиале федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Мозеров Сергей Алексеевич**

Официальные оппоненты:

Маслякова Галина Никифоровна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Орлинская Наталья Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится «__» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1. С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной научной библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; <http://www.volgmed.ru/ru/dsovet/thesis/956/>)

Автореферат разослан «__» _____ 20__ года

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Григорьева Наталья Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на внедрение в клиническую практику ряда новых методов лечения, рак желудка является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, что связано с высокими показателями заболеваемости, как в мире, так и в России. Ежегодно в мире регистрируется около 1 миллиона новых случаев рака желудка, а злокачественные новообразования этой локализации составляют около 6,8% в структуре онкологической заболеваемости. Распространение в России в 2019 году составило 95,9 на 100 000 населения (Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О., 2020). Более чем в 70% случаев рак желудка диагностируется на поздних стадиях заболевания. Радикальное лечение проводится только у 42,1% пациентов с впервые выявленным заболеванием, в большинстве случаев (71%) – с применением только хирургического метода лечения. Поздняя диагностика и агрессивное течение опухолевого процесса являются важнейшими причинами высокой смертности населения от рака желудка. В 2004-2014 годах в России в течение первого года летальность от злокачественных новообразований этой локализации составила около 50% (Зиновкин Д. А., 2016). Представленные данные свидетельствуют о необходимости поиска новых подходов к терапии пациентов с данной патологией, а также поисков предикторов эффективности применения различных методов лечения.

Одним из таких подходов, активно разрабатываемых в последние годы, является неоадьювантная терапия (НТ) (Caudle A. S., Kim H. J., Terper J. E., 2016). Показано, что основными причинами неудовлетворительных результатов хирургического лечения пациентов раком желудка являются уже имеющиеся к моменту выполнения оперативного вмешательства, но клинически неопределяемые, метастазы, а также неиссечённые или диссеминированные во время операции опухолевые комплексы, локализованные в зоне инвазии, лимфатических узлах, клетчатке, в том числе при лимфодиссекции.

В связи с этим основными задачами предоперационного лечения являются: регрессия первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов; уменьшение числа радикальных операций; уничтожение микрометастазов и циркулирующих раковых комплексов; снижение биологического потенциала опухолевых клеток; снижение возможности формирования метастазов при интраоперационной диссеминации (Chen Q. et al., 2019).

В настоящее время в онкологии используется термин опухолевый ответ (ОО), подразумевающий существенные и стойкие изменения характера онкологического процесса под влиянием лечебных факторов. Мониторинг опухолевого ответа осуществляется, прежде всего, при помощи лучевых методов диагностики, гистологическую оценку ОО принято называть лечебным

патоморфозом. Опухолевый ответ может рассматриваться как предиктор выживаемости и прогноза (Климов В. А., 2017; Скоропад В. Ю. и др., 2015; Giganti F., Marra P., Ambrosi A. et al., 2017).

Для исследования опухолевого ответа рака желудка рекомендуется использовать компьютерную томографию (КТ) (Стилиди И. С., Неред С. Н., Глухов Е. В., 2017). Но данные, полученные с помощью КТ и других визуализационных методов, в частности обнаружение полной опухолевой регрессии, требуют гистологической верификации. Получение более точной информации об опухолевом ответе и объективном прогнозе течения заболевания возможно только комбинацией дооперационной оценки с помощью высокотехнологичных лучевых методов с дальнейшим морфологическим исследованием удаленной опухолевой паренхимы. Для объективного выбора схем терапевтического воздействия необходимо изучать параметры генетических изменений в опухолях. Среди подобных биомаркеров значительный интерес в последние годы вызывают иммуногистохимические и молекулярно-генетические маркеры. В настоящее время в литературе имеются разноречивые данные о возможности использования данных способов для оценки опухолевого ответа в процессе комбинированного лечения рака желудка, а также практически отсутствует информация о влиянии химиолечения на опухолевый ответ.

Поэтому возникает необходимость разработать комплексный клинико-морфологический подход к оценке опухолевого ответа при раке желудка. На основании вышеизложенного определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить клинико-морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические и компьютерно-томографические особенности опухолевого ответа рака желудка на неоадьювантную терапию.

Задачи исследования

1. Установить степень выраженности опухолевого ответа после неоадьювантных химиолучевой и химиотерапии у больных раком желудка при помощи морфологических и лучевых методов диагностики.
2. Определить степень выраженности терапевтического патоморфоза рака желудка в зависимости от локализации, гистологической формы по классификации Lauren(1965), категорий Т и N по классификации TNM(2010).
3. Изучить особенности экспрессии онкобелков Ki-67, HER2/neu, p53, E-кадгерин, cyclin D1 и молекулярно-генетических маркеров TP53 и AURKA у больных раком желудка в процессе пролонгированной неоадьювантной химиолучевой терапии.
4. На основе морфологических данных определить вероятность летального исхода и рецидивирования у больных раком желудка, получавших предоперационную химиолучевую терапию.
5. Выявить взаимосвязь между степенями лечебного патоморфоза и КТ-

семиотикой у больных раком желудка после проведенной неoadъювантной терапии.

Научная новизна работы

На основании проанализированных результатов комплексного исследования впервые изучена экспрессия онкобелков в динамике при неoadъювантной химиолучевой терапии и установлена высокая значимость иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров (HER2/neu, Ki-67, p53, cyclin D1, E-кадгерин, AURKA и TP53), объективизирующих патологоанатомическую диагностику опухолевого ответа рака желудка.

Впервые установлено, что в процессе лечения происходит статистически значимое снижение экспрессии онкобелков Ki-67, p53, cyclin D1 не зависимо от типа опухоли и снижение уровня молекулярно-генетических маркеров у больных с кишечным типом опухоли. У 19 (90,4%) пациентов выявлено снижение экспрессии Ki-67, у 12 (57%) – p53 и у 16 (76,2%) – cyclin D1.

Показано, что клиничко-морфологические характеристики опухоли не влияют на степень выраженности лечебного патоморфоза рака желудка. Отсутствие статистически значимой зависимости степени лечебного патоморфоза от локализации, гистологической формы ($p > 0,05$).

Установлено, что степень лечебного патоморфоза коррелировала со значениями КТ-денситометрии опухолевой паренхимы. Среди пациентов с 1 степенью патоморфоза плотность опухоли в нативную фазу в результате предоперационного лечения снижалась, в среднем, на 22%, а у пациентов с 3 степенью патоморфоза оставалась примерно на том же уровне (увеличилась на 0,2%), аналогичным образом характеризовались изменения денситометрической плотности опухоли в артериальную фазу контрастного усиления после предоперационной терапии: у пациентов 1 степени патоморфоза средний показатель снижался на 31%, а у пациентов 3 степени патоморфоза на 2%. Снижение денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазы контрастного усиления у пациентов со 2 степенью патоморфоза в результате проведения неoadъювантного лечения принимало промежуточные значения между 1 и 3 степенями, составляя 17% и 7% соответственно.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученный в исследовании теоретический материал об определении экспрессии связанных с опухолевыми клетками белков, определяющих фенотипические характеристики опухоли и являющихся вероятными онкомаркерами, расширяет научные представления об изменениях рака желудка при проведении неoadъювантного лечения. Данные онкомаркеры могут быть использованы в качестве базисных в исследованиях по вопросам поиска предикторов эффективности неoadъювантной терапии рака желудка.

С целью повышения диагностических возможностей оценки эффективности предоперационной терапии целесообразно определять показатели КТ-денситометрии.

Использование комплексной клинико-гистологической методики обследования больных оптимизирует уточняющую диагностику опухолевого ответа рака желудка на предоперационном этапе и дает возможность более обоснованно подойти к подбору предоперационного лечения.

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Апробирование основных молекулярно-генетических маркеров, имеющих значение для диагностики, прогноза и определения тактики лечения при опухолях различных локализаций», рег. номер АААА-Б18-218041690016-8 от 16.04.2018 г., проводимого в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Методология и методы исследования

В работе были изучены 103 образца ткани рака желудка, из которых кишечного типа - 45, диффузного типа - 58. Для чистоты проведения исследования исключена группа смешанного типа (классификация Lauren, 1965). В зависимости от вида предоперационного лечения выделены две группы: пациенты, которым проводилась пролонгированная неоадьювантная химиолучевая терапия (ПНХЛТ) и неоадьювантная химиотерапия (НХТ). На основе патоморфологического исследования были выделены три группы наблюдения: лечебный патоморфоз 1 степени, лечебный патоморфоз 2 степени, лечебный патоморфоз 3 степени. Методологическая работа построена на принципах системного анализа комплекса данных. Для решения поставленных задач был использован комплекс современных методов исследования: клинико-морфологический, морфометрический, иммуногистохимический и молекулярно-генетический методы с последующей статистической обработкой количественных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Степень выраженности лечебного патоморфоза рака желудка не зависит от клинико-морфологических характеристик (локализации, гистологической формы (классификация Lauren(1965), категорий Т и N классификации TNM(2010).

2. Снижение экспрессии Ki-67, p53, cyclin D1 и снижение среднего числа копий гена AURKA свидетельствует о снижении злокачественного потенциала опухоли.

3. Степени лечебного патоморфоза характеризуются изменением денситометрической плотности по данным КТ в нативную и артериальную фазы контрастного усиления.

Степень достоверности и апробация работы

Необходимое количество материала исследования для полноценного статистического анализа, его точный отбор, использование традиционных морфологических и современных высокоинформативных и высокотехнологичных методов исследования определяют достоверность результатов.

Основные положения диссертационной работы доложены и

опубликованы в материалах: конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии и радиологии» (Обнинск, 2015); XI Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2017» (Москва, 2017); 2nd International Symposium on “Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine” (Moscow, 2017); 4th International Symposium and School for young scientists on «Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine» (Moscow, 2019).

Личной вклад автора

Сбор, гистологическая и иммуногистохимическая оценка материала исследования, анализ и интерпретация полученных данных, формулировка научных положений и выводов, подготовка и публикация статей по результатам исследования, выступление на научных конференциях.

Приношу свою благодарность сотрудникам отделения компьютерной томографии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России заведующей отделения, д.м.н. Силантьевой Н. К., к.м.н. Агабабян Т.А. за помощь в проведении КТ-исследований и трактовке их результатов.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу на кафедре морфологии Обнинского института атомной энергетики — филиале федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», на кафедре клинической морфологии и судебной медицины с курсом онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет», на кафедре нормальной и патологической анатомии с курсом судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва", Федеральном государственном бюджетном учреждении «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации.

Публикации

Опубликовано 15 научных работ по теме диссертации, в том числе 3 – в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки.

Структура и объем диссертации

Научная работа представлена на 151 странице. Диссертация состоит из

введения, 4 глав (обзор литературы – 1; материал и методы исследования – 2; результаты собственных исследований – 3; обсуждение результатов исследования – 4), выводов, список сокращений, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 18 таблиц и 33 рисунка. Всего в работе содержится 181 источник литературы, в том числе 65 русскоязычных и 116 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Материалом исследования послужили данные 103 больных раком желудка, получавших лечение в отделении лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России с 2009 г. по 2017 г. 41 пациент получал ПНХЛТ: лучевая терапия в СОД 45 Гр, 1 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4-5 часов, продолжительность – 18 дней, с учетом выходных – 24 дня; химиотерапия: (1) кселода 1850 мг/м² per os за два приема с интервалом 12 часов в течение всего курса лучевой терапии, (2) элоксатин 85 мг/м² внутривенно капельно один раз в три недели (1, 21 и 42 дни) и 62 пациента получали НХТ по схемам: DCF, FOLFOX.

До неоадьювантной терапии всем больным было выполнено эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с мультифокальной щипцовой биопсией опухоли и КТ для определения и уточнения стадии злокачественного процесса. В последующем КТ проводилась через 1-2 месяца после завершения лечения. В дальнейшем все больные были радикально прооперированы. После чего проводилось прижизненное патолого-анатомическое исследование операционного материала.

Морфологическое исследование.

Материал гастробиопсий исследовали полностью. Обработывали по рутинной методике, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Операционный материал исследовали по модели «Главных правил изучения рака желудка в хирургии и патологии» Японского общества исследования рака желудка. Желудок вскрывали по большой кривизне, измеряли его протяженность в сантиметрах, лоцировали опухоль с учетом отделов желудка согласно Японской классификации рака (JGCA, 2011). Отобранный материал фиксировался (10% забуференный раствор нейтрального формалина, фиксатор Карнуа) до 24 часов в комнатных условиях. Затем заливали парафином, после предварительной спиртово-хлороформовой проводки. Следующим этапом изготавливались парафиновые срезы толщиной 5 мкм на ротационном микротоме Leica RM 2245 с окраской гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование и микрофото выполняли на микроскопе Nikon ECLIPSE Ci-S с использованием фотоприставки Nikon

DIGITAL SIGH DS – Vi1.

Применяли классификацию Lauren (1965): кишечный тип (в опухоли присутствуют железистые элементы, выполненные высокодифференцированным цилиндрическим эпителием с развитой щеточной каемкой) – 45 пациентов (43,7%), диффузный тип (опухолевая паренхима состоит из нечетких групп или единичных перстневидных клеток, характерна диффузная инфильтрация) – 58 пациентов (56,3%). Для чистоты проведения исследования исключена группа смешанного типа рака желудка.

Для оценки стадии процесса использовали Международную классификацию по системе TNM злокачественных новообразований 7-ого пересмотра. Во всех 103 случаях выполнялась оценка выраженности терапевтического патоморфоза операционного материала по морфологическим критериям, предложенным Японским обществом по изучению рака желудка (The Japanese Research Society for Gastric Cancer). Согласно которым лечебный патоморфоз подразделяется на 4 степени: 1a – отсутствие резидуальных опухолевых элементов; 1b – сохранено менее 10% элементов опухоли; 2 – сохранено 10–50% элементов; 3 – сохранено 50% и более. Пациенты с лечебным патоморфозом 1a и 1b были объединены в одну группу.

Иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования.

Части больных, получавшим пролонгированную неоадьювантную химиолучевую терапию определяли иммуногистохимические HER2/neu, Ki-67, p53, cyclin D1, E-кадгерин и молекулярно-биологические маркеры AURKA и TP53 в биопсийном и в операционном материале в процессе лечения. Исследования выполнялись пероксидазноантипероксидазным методом полимерной визуализационной системой DAKO^R Kits (хромоген DAB), учитывая установленные рекомендации. Для выполнения метода применялись химически чистые стекла Menzel-Gläser Polysine slides, на которые устанавливали, изготовленные из парафиновых блоков, срезы 4 мкм толщиной и сушили на термостойке в течение 12 часов при 37 °C. Окрашенные гистологические препараты оценивались количественно при увеличении микроскопа в 100 раз (объектив x10, окуляр x10). Для оценки опухолевых клеток выбирали участки с самой высокой в количественном отношении экспрессией (горячие точки). После исследования трех полей зрения подсчитывали число положительно окрашенных ядер клеток от общего количества подсчитанных клеток (в %), с помощью программы ImageJ 1.4.3.67. Микроскопическое исследование и микрофото изучение выполняли на микроскопе Nikon ECLIPSE Ci-S с использованием фотоприставки Nikon DIGITAL SIGH DS – Vi1.

Методика КТ

Для выполнения КТ-исследования применялись мультиспиральные компьютерные томографы Optima CT660 (General Electric), SOMATOM Emotion 6, SOMATOM Sensation Open (Siemens). Исследования выполняли в

положении лежа на спине с вытянутыми за головой руками с предварительной двухэтапной подготовкой: 1) приём per os рентгеноконтрастного вещества для контрастирования кишечника; 2) перед проведением обследования больному давали питьевую воду ($t^{\circ} \sim 31-33^{\circ}\text{C}$) объемом 800 - 1000 мл. Так же в момент сканирования вводили внутривенно болюсно 100-150 мл контрастного препарата (Ультравист, Schering; Омнипак, Nycomed Imaging) в разные фазы контрастного усиления (артериальную, портальную и/или венозную и задержкой 25-30 сек, 45-50 сек и/или 77-80 сек, соответственно). Скорость введения через инжектор составляла 2-4 мл/сек. Анализ полученных КТ-снимков проводили по стандартным аксиальным сканам и преобразованным мультипланарным и трехмерным изображениям, применяя КТ-семиотику предложенную ранее (Силантьева Н. К. и др., 2011).

Статистическая обработка

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. Определяли нормальность распределения путем оценки каждого сравниваемого комплекса, с помощью вычисления критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. U-критерий Манна-Уитни применялся для сопоставления двух независимых выборок при распределении в них данных, отличных от нормального. Непараметрический критерий Краскела-Уоллиса применялся для сопоставления нескольких количественных совокупностей, распределённых с отличием от нормального. W-критерий Уилкоксона использовали для проверки расхождений между двумя парными комплексами. Методом Каплана-Мейера оценивали выживаемость больных. Графически выживаемость представлена ступенчатой убывающей линией, её значения между точками наблюдений являются постоянными (константы). Средние сроки дожития вычислялись с 95% доверительным интервалом.

Методом регрессии Кокса оценивали влияние факторов на рецидивирование и выживаемость больных. Вероятность летального исхода и рецидивирования прогнозировалась с учётом ранее определенных обособленных факторов и рассматривались как функции, зависящие от времени.

Номинальные показатели сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона, оценивающего значимость несоответствий качественных или количественных показателей совокупности исследования и теоретического количества, ожидаемого в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты морфологического исследования

В ходе проводимого предоперационного лечения лечебный патоморфоз 1 степени выявлен у 15 больных (14,6%), 2 степени – 22 случаях (21,3%), а 3 степени – 66 пациентов (64,1%) (рис. 1).

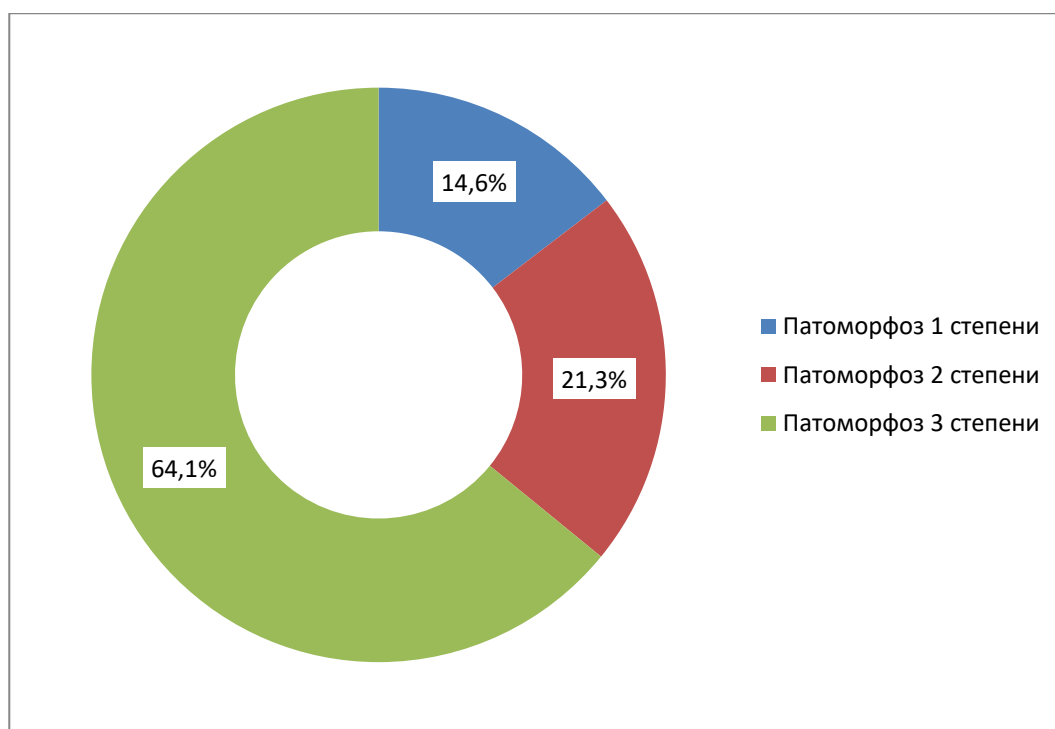


Рис. 1. Распределение больных по степени лечебного патоморфоза (в %).

Получены статистически значимые различия распределения исследуемых по степеням лечебного патоморфоза в зависимости от проводимого предоперационного лечения ($p < 0,001$). При этом установлено, что лечебный патоморфоз 1 степени определялся только среди пациентов, получавших предоперационную химиолучевую терапию (ХЛТ), а в группе пациентов, получавших химиотерапию (ХТ), отмечалось наибольшее количество случаев патоморфоза 3 степени. Больные со второй степенью патоморфоза занимали промежуточное значение (рис. 2).

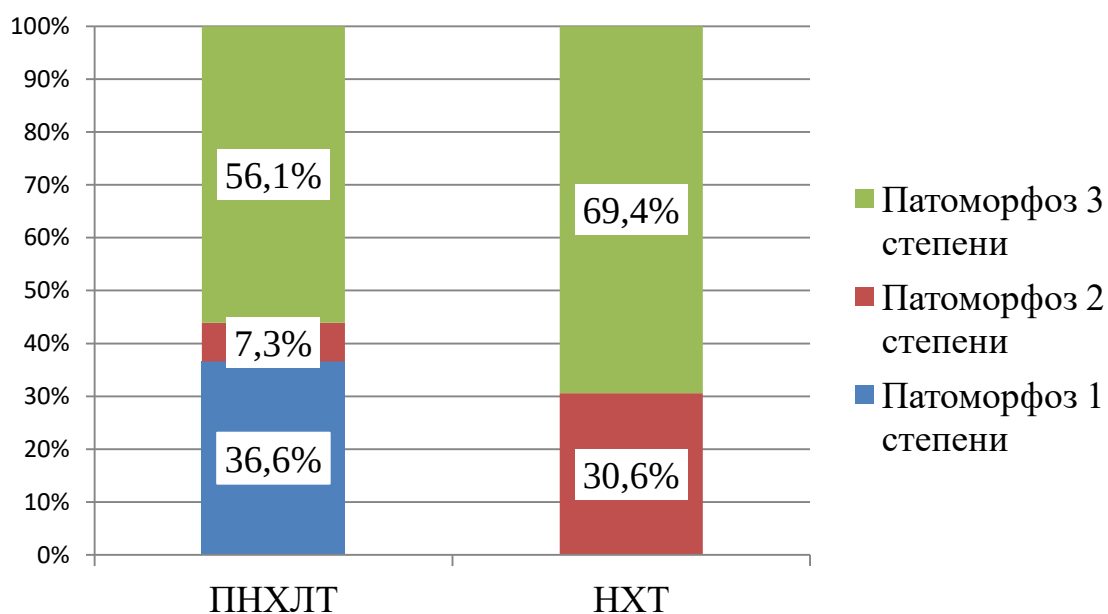


Рис. 2 Зависимость степени патоморфоза от типа неoadъювантной терапии.

Как следует из диаграммы, при проведении химиолучевой терапии возникает выраженный патоморфоз опухоли (1 степени), что свидетельствует об эффективности предлагаемого метода предоперационного лечения рака желудка.

В исследовании степень лечебного патоморфоза не зависела от локализации ($p = 0,461$), категорий Т и N по классификации TNM ($p = 0,156$ и ($p = 0,76$ соответственно), гистологической формы по классификации Lauren ($p = 0,305$). На лечение лучше реагировали больные с кишечным типом рака желудка ($p < 0,05$).

Результаты иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований

При сопоставлении показателей маркеров в процессе лечения отмечалось существенное снижение уровня p53 у мужчин ($p = 0,012$), cyclin D1 ($p = 0,005$ у мужчин и $p = 0,035$ у женщин) и Ki-67 ($p = 0,007$ у мужчин и $p = 0,005$ у женщин) и тенденция к снижению уровня молекулярно-генетических (МГ) маркеров AURKA ($p = 0,091$) и TP53 ($p = 0,092$) у мужчин. В результате сравнения абсолютной величины изменений уровня маркеров в зависимости от пола отмечались статистически значимые различия уровней p53 до и после проведенного лечения ($p = 0,049$). У мужчин данный показатель снижался на 40%, тогда как у женщин уровень p53 отмечался стабильностью. Различия изменений содержания TP53 отличались близким к критическому уровню значимости ($p = 0,062$). Снижение данного маркера в ходе лечения было также более выраженным у мужчин.

У лиц старше 60 лет отмечалось статистически значимое снижение содержания AURKA ($p = 0,027$) и p53 ($p = 0,008$). В обеих возрастных категориях пациентов (младше 60 лет и старше 60 лет) в результате лечения существенно снижался уровень маркеров cyclin D1 ($p = 0,08$ в возрасте младше 60 лет и $p = 0,002$ в возрасте 60 лет и старше) и Ki-67 ($p = 0,027$ в возрасте младше 60 лет, $p = 0,001$ в возрасте 60 лет и старше). У лиц старшей возрастной категории также наблюдалась определенная тенденция к статистически значимому снижению уровня TP53 ($p = 0,061$). Исходя из данных сравнения абсолютной величины изменений уровня маркеров, характер изменений уровня маркера TP53 имел определенные различия в зависимости от возраста пациентов. У пациентов младше 60 лет медиана величины изменений составляла -0,6, что свидетельствовало о росте показателя в операционном материале по сравнению с биопсийным, тогда как в старшей возрастной группе отмечалось снижение показателя. Различия возрастных категорий пациентов по величине изменений уровня TP53 имели уровень значимости близкий к критическому ($p = 0,067$).

Оценка статистической значимости динамики показателей в процессе лечения с помощью критерия Уилкоксона позволила установить существенное снижение уровней маркеров p53 ($p = 0,017$) у пациентов с диффузным типом опухоли, а также маркеров cyclin D1 ($p = 0,003$ при диффузном и $p = 0,066$ при

кишечном) и Ki-67 ($p = 0,001$ при диффузном и $p = 0,042$ при кишечном) у исследуемых при любом гистологическом типе опухоли. Анализ абсолютных величин изменений уровней маркеров в ходе лечения в зависимости от гистологических типов опухоли не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$ во всех случаях).

По распространенности первичной опухоли исследуемые были поделены на 2 группы: 1 – T1-T2, 2 – T3-T4. В процессе лечения у пациентов с распространенностью опухоли в группе T1-T2 в отличие от категории исследуемых с T3-T4 существенно снижался уровень маркера p53 ($p = 0,017$). Снижение содержания маркеров cyclin D1 и Ki-67 было статистически значимым у пациентов как первой, так и второй подгруппы. Также считаем необходимым отметить близкий к критическому уровень значимости изменений уровня маркера AURKA у пациентов с распространенностью опухоли T1-T2 ($p = 0,074$). Анализ абсолютных величин изменений уровней маркеров в ходе лечения в зависимости от распространенности опухоли выявил тенденцию к более выраженному снижению уровня маркера p53 среди пациентов с опухолью стадии T1-T2 ($p = 0,082$).

Между показателями маркеров, а также при сравнении их абсолютной величины изменений в зависимости от наличия метастазов в региональных лимфоузлах не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). При этом было установлено, что при отсутствии признаков поражения региональных лимфоузлов снижение уровня маркеров AURKA ($p = 0,027$), p53 ($p = 0,029$), cyclin D1 ($p = 0,002$) и Ki-67 ($p = 0,001$) было статистически значимым, тогда как на стадиях опухоли N1-N3a изменения были существенными только для маркера Ki-67 ($p = 0,027$), а для маркеров p53 и cyclin D1 имели уровень значимости близкий к критическому ($p = 0,08$ в обоих случаях).

В случае поражения пищевода уровень маркера cyclin D1 в операционном материале имел существенно более высокое значение ($p = 0,036$). Схожей тенденцией характеризовался маркер p53, различия его содержания в зависимости от пораженности пищевода имели уровень значимости, близкий к критическому ($p = 0,072$). При оценке изменений показателей в процессе лечения было установлено существенное снижение уровней маркера AURKA ($p = 0,093$), p53 ($p = 0,009$), cyclin D1 ($p = 0,002$) и Ki-67 ($p = 0,001$) у лиц без поражения пищевода. В случае вовлечения пищевода в патологический процесс близким к критическому уровню значимости характеризовались лишь изменения содержания маркера Ki-67 ($p = 0,08$). В результате статистического анализа абсолютной величины изменений уровня маркеров в зависимости от наличия опухолевого поражения пищевода, статистически значимые различия выявлены не были ($p > 0,05$).

При изучении динамики экспрессии иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров было выявлено, что проведение химиолучевой терапии приводит к статистически значимому снижению

экспрессии маркеров Ki-67, cyclin D1, p53. У 19 (90,4%) пациентов выявлено снижение экспрессии Ki-67, у 12 (57%) – p53 и у 16 (76,2%) – cyclin D1. При этом увеличение экспрессии p53 отмечено у 3 (14,5%), а cyclin D1 – 2 (9,5%) пациентов. Увеличение экспрессии Ki-67 выявлено только у одного пациента (4,8%). Экспрессия маркера HER2/neu у большинства пациентов – 12 (57,1%) оставалась без изменений, у 9 (42,9%) пациентов отмечено снижение экспрессии данного маркера. У 18 (85,7%) больных не менялась экспрессия E-кадгерин. Выявлено статистически значимое снижение числа копий гена AURKA ($p < 0,001$).

Важно отметить, что у подавляющего большинства пациентов с патоморфозом 1 степени наблюдалось снижение экспрессии маркеров p53, cyclin D1, Ki-67, а также уменьшение среднего числа копий AURKA и TP53. У пациентов с патоморфозом стадий 2 и 3 не было выявлено статистически значимого изменения экспрессии маркера p53 ($p > 0,05$), в то время как при патоморфозе 1 степени отмечается статистически значимое снижение экспрессии данного маркера ($p = 0,023$). Таким образом, динамика изменения и снижение экспрессии данных маркеров могут рассматриваться как прогностический предиктор благоприятного лекарственного патоморфоза.

Прогностическое значение клинических и гистологических данных у больных раком желудка, получающих пролонгированную неоадьювантную химиолучевую терапию

Нами было изучено влияние различных факторов на исходы лечения: вероятность летального исхода и рецидивирования с помощью метода регрессии Кокса. Влияние каждого фактора оценивалось с помощью расчета среднего времени выживаемости, одно- и трехлетних показателей выживаемости и безрецидивного течения методом Каплана-Мейера. Полученная в итоге модель пропорциональных рисков летального исхода включала в себя три фактора: наличие и распространенность метастазов в регионарных лимфоузлах, степень лечебного патоморфоза опухоли, а также уровень маркера TP53 в биопсийном материале. Статистическая достоверность этой регрессионной модели была изучена при помощи критерия χ^2 , величина которого составила 10,76, что при количестве степеней свободы $f = 3$ отвечало уровню достоверности $p = 0,013$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что вероятность смерти у больных раком желудка увеличивается в 11,95 раз при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах и в 2,4 раза при увеличении степени лечебного патоморфоза. Увеличение уровня маркера TP53 напротив снижало в 2,04 (1/0,49) раза вероятность летального исхода.

Согласно проведенному анализу, средний срок выживаемости пациентов с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах составлял $55,76 \pm 8,66$ месяцев (95% ДИ: 38,78-72,73 месяцев), а при их выявлении – всего $12,67 \pm 4,58$ месяцев (95% ДИ: 3,68-21,65 месяцев). Выживаемость при стадии

N0 составляла 85,6%, трехлетняя – 62,4%. При стадии N1-N3 годовичная летальность составляла 33,3%, трехлетние наблюдения в данной подгруппе отсутствовали.

В соответствии с результатами исследования, среднее время выживаемости пациентов с 1 степенью патоморфоза составило $52,66 \pm 9,81$ месяцев (95% ДИ: 33,43-71,88 месяцев), тогда как при 2-3 степенях патоморфоза показатель составлял $23,0 \pm 5,92$ месяцев (95% ДИ: 11,39-34,61 месяцев). Годовичная выживаемость составляла, соответственно, 74,7% и 66,7%, то есть, в отличие от фактора наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, степень патоморфоза в меньшей степени влияла на ближайшие результаты лечения. Однако трехлетняя выживаемость имела более выраженные различия: при 1 степени составляла 59,7%, при 2-3 степени патоморфоза – 33,3%.

Медиана уровня маркера TP53 в биопсийном материале составила у пациентов с зарегистрированным в процессе наблюдения летальным исходом 2,1 (ИКР 1,54-2,4), среди выживших пациентов показатель был выше, составляя 3,14 (ИКР 1,5-3,8). Различия уровней маркера TP53, оцененные критерием Манна-Уитни в зависимости от исхода заболевания, не были статистически значимыми ($p = 0,247$), однако с учетом изменения данных при построении регрессионной модели Кокса уровень значимости влияния данного фактора на вероятность летального исхода становился меньше критического ($p = 0,037$), что дает основания не сомневаться в его прогностическом значении.

Также нами было оценено прогностическое значение факторов на вероятность рецидивирования опухоли. С помощью регрессионного анализа Кокса была получена модель, включающая 4 фактора: наличие и распространенность метастазов в регионарных лимфоузлах, степень лечебного патоморфоза опухоли, уровни маркеров TP53 и Ki-67 в биопсийном материале. Полученная регрессионная модель оценивалась критерием χ^2 , значение которого составило 22,525, что при $f = 4$ соответствовало уровню значимости $p < 0,001$.

Исходя из полученных результатов, вероятность рецидивирования рака желудка после проведенного лечения увеличивалась при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах в 1361 раз, при увеличении степени лечебного патоморфоза – в 8,29 раза, при увеличении уровня маркера Ki-67 на 1% – в 1,13 раза. Увеличение уровня маркера TP53 снижало вероятность рецидивирования в 16,1 раза.

В результате проведенного анализа было установлено, что средний срок безрецидивного течения рака желудка после химиолучевой терапии у пациентов с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах составлял $54,95 \pm 8,51$ месяцев (95% ДИ: 38,27-71,62 месяцев), а при их выявлении – всего $9,17 \pm 2,93$ месяцев (95% ДИ: 3,43-14,91 месяцев). Частота пациентов с безрецидивным течением заболевания через 1 год после лечения

при стадии N0 составляла 91,7%, трехлетняя – 57,3%. При стадии N1-N3 одногодичная частота безрецидивного течения составляла 16,7%, трехлетние наблюдения в данной подгруппе отсутствовали.

Согласно результатам исследования, среднее время безрецидивного течения рака желудка после лечения у пациентов с 1 степенью патоморфоза составило $44,11 \pm 9,43$ месяцев (95% ДИ: 25,63-62,58 месяцев), тогда как при 2-3 степенях патоморфоза показатель составлял $23,0 \pm 5,92$ месяцев (95% ДИ: 11,39-34,61 месяцев). Одногодичная частота безрецидивного течения имела сопоставимые значения, составляя, соответственно, 67,7% и 66,7%. Различия показателя становились заметными через 2 года после лечения, трехлетняя частота безрецидивного течения рака желудка после лечения составляла при 1 степени 45,1%, при 2-3 степенях патоморфоза – 33,3%.

Медиана уровня маркера TP53 в биопсийном материале составила у пациентов с зарегистрированным рецидивом рака желудка после лечения 2,1 (ИКР 1,5-2,6), среди пациентов с безрецидивным течением показатель был выше, составляя 3,45 (ИКР 1,54-3,85). Различия уровней маркера TP53, оцененные в зависимости от наличия рецидива заболевания с помощью критерия Манна-Уитни, оказались статистически незначимыми ($p = 0,165$), однако уровень значимости влияния фактора в составе комплексной прогностической модели ($p = 0,028$) был достаточным для признания существенной связи с данным исходом.

Медианы уровня маркера Ki-67 у пациентов с зарегистрированным рецидивом рака желудка и с безрецидивным течением были равны, составляя 60%, и не имели существенных различий ($p = 0,857$), однако в случае учета сроков наступления рецидива при построении регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса уровень значимости данного фактора $p = 0,07$ не позволял исключить его предиктивное значение, заключающееся в существенном сокращении сроков наступления рецидива при увеличении уровня Ki-67 в биопсийном материале.

Результаты КТ исследования

По данным КТ были отмечены следующие качественные симптомы изменения опухоли независимо от вида лечения: исчезновение экзофитного и экзогастрального компонентов опухоли; появление границы между опухолью желудка и окружающими органами; уменьшение степени вовлечения двенадцатиперстной кишки и пищевода; уменьшение числа и размеров регионарных лимфатических узлов. После проведенного предоперационного лечения более однородная структура визуализировалась в нативную фазу КТ-исследования в 93,3% случаев и встречалась среди больных с 1 степенью, в 65,2% у больных – со 2 степенью патоморфоза и всего в 13% случаев – при 3 степени патоморфоза, для которой более характерной оказалась неоднородная структура опухоли по данным КТ, отмечавшаяся в 87% случаев ($p < 0,001$). Следует отметить, что до проведения лечения неоднородность структуры

отмечалась в 100% случаев при всех степенях патоморфоза.

При оценке изменений характера накопления контраста в артериальную фазу контрастирования при 2 и 3 степенях патоморфоза отмечалось отсутствие динамики. Практически во всех случаях накопление контраста было слабым, неравномерным, охватывало все слои желудка. Среди пациентов с 1 степенью патоморфоза отмечалось существенное снижение частоты неравномерного накопления контраста с 73,3 до 20%.

Патогномоничным КТ-симптомом для группы с 1 степенью лечебного патоморфоза явилось подобие «слоистости» после неоадьювантного лечения в артериальную фазу контрастного усиления и отсутствующая среди других категорий пациентов ($p_{1-3} = 0,025$).

Согласно полученным данным, денситометрическая плотность опухоли в нативную фазу после предоперационного лечения терапии статистически значимо различалась в зависимости от степени патоморфоза. Наибольшее значение медианы плотности опухоли наблюдалось у пациентов с 3 степенью патоморфоза и составляло 35,85 (ИКР: 31,41-38,91). При 1 и 2 степенях патоморфоза значения показателя были существенно ниже, составляя 24,41 (ИКР: 22,46-30,04) и 27,91 (ИКР: 25,41-29,35), соответственно. Следует отметить, что до проведения неоадьювантного лечения средние значения денситометрической плотности опухоли в нативную фазу, определенные при различных степенях патоморфоза, были сопоставимыми ($p = 0,263$).

Также на этапе после неоадьювантной терапии статистически значимо различалась денситометрическая плотность опухоли в артериальную фазу контрастного усиления у пациентов с патоморфозом 1 степени и патоморфозом 3 степени ($p = 0,043$). Медиана плотности опухоли у пациентов 3 степени патоморфоза была существенно выше и составляла 53,67 (ИКР: 40,3-63,27), в то время как при 1 степени патоморфоза составляла 47,33 (ИКР: 34,1-51,38), а при 2 степени – 36,85 (ИКР: 35,72-42,56).

Согласно полученным нами данным, статистически значимо различалась динамика денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазу контрастного усиления в процессе неоадьювантной терапии у пациентов в зависимости от степени патоморфоза, как при сравнении всех групп, так и при сравнении 1 и 3 степеней ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Среди пациентов с 1 степенью патоморфоза плотность опухоли в нативную фазу в результате неоадьювантной терапии снижалась, в среднем, на 22%, а у пациентов с 3 степенью патоморфоза оставалась примерно на том же уровне (увеличилась на 0,2%),

Аналогичным образом характеризовались изменения денситометрической плотности опухоли в артериальную фазу контрастного усиления после неоадьювантной терапии: у пациентов 1 степени патоморфоза средний показатель снижался на 31%, а у пациентов 3 степени патоморфоза на 2%.

Снижение денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазы контрастного усиления у пациентов со 2 степенью патоморфоза в результате проведения предоперационной терапии принимало промежуточные значения между 1 и 3 степенями, составляя 17% и 7% соответственно. Динамика других показателей не имела статистически значимых различий в зависимости от степени патоморфоза.

Заключение

Одной из основных задач диссертационного исследования было изучение терапевтического патоморфоза. Именно полная морфологическая регрессия рассматривается, как основной критерий эффективности неоадьювантной терапии. В результате нашего исследования выявлено, что лечебный патоморфоз рака желудка более выражен после химиолучевой, менее – после химиотерапии (соответственно, 36,6% и 0% опухолей с патоморфозом 1 степени), степень его выраженности не зависит от локализации ($p = 0,461$), гистологической формы по классификации Lauren ($p = 0,151$), категорий T и N по классификации TNM ($p = 0,156$ и $0,18$ соответственно). Одним из перспективных направлений изучения опухолевого ответа является определение уровня иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров. В 2019 году Seo S. H. et al. выделили Ki-67, как один из ведущих. Мы использовали комплекс маркеров и также подтвердили эффективность Ki-67.

При анализе мирового опыта по оценке как непосредственных, так и отдаленных результатов предоперационного лечения установлено увеличение показателя выживаемости, снижение вероятности рецидивирования после проведения неоадьювантной терапии (Blank S. et al., 2013; Shapiro J. et al., 2015; Жандосов О.К и др., 2015; Афанасьев С.Г. и др., 2015; Мамулян Х. Г., 2013). В сравнении с этими данными, нами были получены аналогичные показатели, среднее время выживаемости пациентов с 1 степенью патоморфоза составило $52,66 \pm 9,81$ месяцев (95% ДИ: 33,43-71,88 месяцев), тогда как при 2-3 степенях патоморфоза показатель составлял $23,0 \pm 5,92$ месяцев (95% ДИ: 11,39-34,61 месяцев). Полученные в ходе исследования данные выживаемости пациентов в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфоузлах совпадают с авторами, проводившими исследования в этой области (Стилиди И.С. и др., 2017). Вероятность летального исхода и рецидивирования увеличивается в 11,95 раз и 1361 раз, соответственно, при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Ряд авторов считает лучшим методом для визуализации ответа опухоли ПЭТ/КТ (Аглуллиной М. В. и др., 2017). Мы использовали КТ для оценки опухолевого ответа, доказана корреляция между степенями лечебного патоморфоза и данными рентгенологической плотности опухоли, происходит ее снижение в разные фазы исследования (нативная/артериальная фаза контрастного усиления): при 1 степени – 22%/31%, 2 степени - 17%/7%, а при 3 степени в нативную фазу остается на том же уровне (увеличивается на 0,2%), а в артериальную фазу снижается на 2%.

Продemonстрированный комплексный клинико-морфологический подход объективизирует оценку опухолевого ответа у больных раком желудка на дооперационном этапе.

ВЫВОДЫ

1. Терапевтический патоморфоз рака желудка более выражен после химиолучевой, менее – после химиотерапии (соответственно, 36,6% и 0% опухолей с патоморфозом 1 степени), что свидетельствует об эффективности предлагаемого метода предоперационного лечения рака желудка, при этом установлено, что в подавляющем большинстве лечебный патоморфоз 1 степени встречался среди больных с кишечным типом рака желудка – 22,2%.

2. Степень выраженности терапевтического патоморфоза рака желудка не зависит от локализации ($p = 0,461$), гистологической формы по классификации Lauren ($p = 0,151$), категорий T и N по классификации TNM ($p = 0,156$ и $0,18$ соответственно).

3. Снижение экспрессии cyclin D1 и Ki-67($p < 0,05$), тенденция к снижению экспрессии маркера p53 ($p = 0,11$) и снижение среднего числа копий гена AURKA на аберрантную клетку в процессе проведения пролонгированной неоадьювантной химиолучевой терапии свидетельствует о снижении злокачественного потенциала рака желудка, что может служить критерием клинической оценки опухолевого ответа.

4. Вероятность летального исхода у больных раком желудка увеличивается в 11,95 раз при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах и в 2,4 раза при увеличении степени лечебного патоморфоза. Увеличение уровня маркера TP53 напротив снижало в 2,04 (1/0,49) раза вероятность летального исхода. Вероятность рецидивирования рака желудка после проведенного предоперационного химиолучевого лечения увеличивалась при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах в 1361 раз, при увеличении степени лечебного патоморфоза – в 8,29 раза, при увеличении уровня маркера Ki-67 на 1% – в 1,13 раза. Увеличение уровня маркера TP53 снижало вероятность рецидивирования в 16,1 раза.

5. Степени лечебного патоморфоза прямо коррелируют с показателями КТ-денситометрии и их динамикой. В нативную и артериальную фазу контрастного усиления в процессе неоадьювантной терапии снижается денситометрическая плотность опухоли с 1 степенью патоморфоза на 22 и 31%, со 2 степенью на 17 и 7%, а с 3 степенью в нативную фазу остается на том же уровне (увеличивается на 0,2%), а в артериальную фазу снижается на 2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При морфологической диагностике рака желудка с целью определения послеоперационного прогноза заболевания следует учитывать не только степень выраженности терапевтического патоморфоза, но и гистологическую форму.

2. Для оптимизации диагностики и лечения больных раком желудка, особенно при проведении неоадьювантной терапии, необходимо исследовать экспрессию онкобелков cyclin D1, Ki-67, p53 и AURKA.

3. Необходимо оценивать динамику значений денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазы контрастного усиления компьютерно-томографического исследования до и после проведения предоперационной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты диссертационного исследования объективизируют опухолевой ответ после проведения неоадьювантного лечения на дооперационном этапе и могут быть использованы в дальнейшем для поиска новых систем оценки выраженности лечебного патоморфоза у больных раком желудка. Актуально проведение исследований, касающихся определения биологического потенциала сохранившей жизнеспособность опухолевой ткани, помимо рутинного установления степени распространения некроза и фиброза под воздействием химио- и/или лучевой терапии и поиска специфичных иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров.

Перспективным направлением является продолжение поиска предикторов эффективности предоперационного лечения с помощью методов лучевой визуализации и сопоставление, полученных данных, с морфологическими изменениями.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Гришина, О.Г. Применение компьютерной томографии для оценки неоадьювантной химиолучевой терапии у больных раком желудка / О.Г. Гришина, **Ю.А. Комин** // Материалы конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии и радиологии», Обнинск, 20 ноября 2015 г. – С. 25-26.

2. Мозеров, С.А. Морфологические и клинические изменения рака желудка после неоадьювантной химиолучевой терапии (обзор литературы) / С.А. Мозеров, **Ю.А. Комин**, Е.С. Мозерова, О.В. Красовитова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. -2016. -№ 6-1. -С. 59-64.

3. Мозеров, С.А. Иммуногистохимия в оценке степени патоморфоза злокачественных новообразований / С.А. Мозеров, **Ю.А. Комин**, Е.С. Мозерова, Н.Ю. Новиков, О.В. Красовитова, И.Д. Корнилецкий // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». -2016. - том 18. - №11. -С. 108-117.

4. Агабабян, Т.А. Оценка эффективности лечения рака желудка по материалам КТ и патоморфологических исследований / Т.А. Агабабян, Н.К. Силантьева, С.А. Мозеров, Н.Ю. Новиков, **Ю.А. Комин**, В.Ю. Скоропад // Материалы XI Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017», Москва, 23–25 мая 2017 г. – С. 47.

5. Mozerov, S.A. A comprehensive assessment of tumor response in patients with gastric cancer / S.A. Mozerov, **Yu.A. Komin**, V.V. Yuzhakov, S.B. Pashkin, A.A. Larkin, E.S. Mozerova // Materials of the 2nd International Symposium on

«Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine», Moscow, 10-14 October 2017, -P. 301-302.

6. Mozerov, S.A. Immunohistochemical markers in the assessment of tumor response / S.A. Mozerov, **Yu.A. Komin**, V.V. Yuzhakov, S.B. Pashkin, A.A. Larkin, E.S. Mozerova // Materials of the 2nd International Symposium on «Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine», Moscow, 10-14 October 2017, -P. 303-304.

7. **Мозеров, С.А. Гистологическая и молекулярно-генетическая оценка ответа опухоли на химио- /лучевую терапию при раке желудка / С.А. Мозеров, В.Ю. Скоропад, Н.Ю. Новиков, Г.Ф. Михайлова, Н.К. Силантьева, Т.А. Агабабян, О.Г. Бекетова, Ю.А. Комин, И.Н. Чаиркин, С.Б. Пашкин, Е.С. Мозерова // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования». -№4. -2017. – С.76.**

8. Агабабян, Т.А. Подходы к компьютерно-томографической и морфологической оценке эффективности лечения рака желудка / Т.А. Агабабян, Н.К. Силантьева, С.А. Мозеров, Н.Ю. Новиков, **Ю.А. Комин**, В.Ю. Скоропад // Сборник тезисов «Конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов», Москва, 8-10 ноября 2017 г. – С. 6-7.

9. Комин, Ю.А. Показатели иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров у больных раком желудка после неoadъювантной химиолучевой терапии / **Ю.А. Комин**, С.А. Мозеров, Н.Ю. Новиков, С.Б. Пашкин, Е.С. Мозерова, О.В. Красовитова // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». -2018. –том 20. -№10. -С. 69-76.

10. Мозеров, С.А. Прогностическое значение иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров у больных раком желудка, получавших предоперационную терапию / С.А. Мозеров, **Ю.А. Комин**, Н.Ю. Новиков, С.Б. Пашкин, Е.С. Мозерова, О.В. Красовитова // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». -2018. –том 20. -№10. -С. 77-87.

11. Mozerov, S.A. Immunohistochemical markers in the assessment of tumor response / S.A. Mozerov, **Yu.A. Komin**, V.V. Yuzhakov, S.B. Pashkin, A.A. Larkin, E.S. Mozerova // Physics, Engineering and Technologies for biomedicine. The 2nd International Symposium: Conference Paper. -2018. -P. 283-286.

12. **Комин, Ю.А. Сопоставление КТ-симптомов опухолевого ответа и гистологической картины при разных видах неoadъювантной терапии местно-распространенного рака желудка / Ю.А. Комин, С.А. Мозеров, С.Б. Пашкин, Е.С. Мозерова // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования». -№4. -2019 г. – С. 32.**

13. **Komin, Yu.A.** Histological and CT diagnostic methods in the evaluation of tumor response to chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer / S.A. Mozerov, S.B. Pashkin, E.S. Mozerova // Physics, engineering and technologies for biomedicine book of abstracts of the 4th international symposium and international school for young scientists. russian

science foundation, state atomic energy corporation rosatom, national research nuclear university mephi (Moscow engineering physics institute). -2019. - p. 161-163.

14. Агабабян, Т.А. Возможности и ограничения КТ-оценки непосредственного эффекта неоадьювантной химиолучевой терапии рака желудка / Т.А. Агабабян, Н.К. Силантьева, В.Ю. Скоропад, С.А. Иванов, А.Д. Каприн, **Ю.А. Комин**, А.Ю.Усачева, Д.Д. Кудрявцев // Исследования и практика в медицине. -2019 г. -Т.6. -№ 4. -С. 92-101.

15. Силантьева, Н.К. Компьютерная томография в оценке эффектов предоперационной терапии у больных раком желудка / Н.К. Силантьева, А.А. Холева, Т.А. Агабабян, Т.П. Березовская, С.А. Иванов, А.Д. Каприн, **Ю.А. Комин** // Российский электронный журнал лучевой диагностики. -2019 г. - Т.9. -№ 4. -С. 148-161.