

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Торосян Рафаэль Оганесович

**ДИСКОГЕЗИВНЫЕ КАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА:
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, РЕЗУЛЬТАТЫ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРОГНОЗ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.3.2. Патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Неред Сергей Николаевич

кандидат медицинских наук

Козлов Николай Александрович

Москва – 2025 г.

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА.....	12
1.2 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА.....	13
1.3 ДИСКОГЕЗИВНЫЕ КАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА.....	15
1.4 НОВЫЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАКА ЖЕЛУДКА.....	19
1.4.1 Доля перстневидных клеток в опухоли.....	20
1.4.2 Опухолевое почкование.....	22
1.4.3 Низкодифференцированные кластеры.....	24
1.4.4 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.....	26
1.4.5 Внутриопухолевая строма.....	29
1.4.6 Дискретное поражение перигастральной клетчатки и сальников (опухолевые депозиты в сальниках).....	32
1.5 НОВЫЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАКА ЖЕЛУДКА.....	35
1.5.1 Клаудины.....	35
1.5.2 RhoA.....	38
1.5.3 RTPRM.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Общая характеристика больных.....	41
2.2 Дизайн исследования.....	45
2.3 Методы морфологического исследования операционного материала.....	45
2.4 Иммуногистохимическое исследование операционного материала.....	51
2.5 Вид хирургического лечения.....	53
2.6 Методы статистического анализа данных.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
3.1 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНОГО РАКА.....	56
3.1.1 Отдаленные результаты хирургического лечения перстневидноклеточного рака.....	56

3.1.2 Сравнительная оценка выживаемости при перстневидноклеточном раке и других гистологических форм рака желудка	69
3.1.3 Отдаленные результаты хирургического лечения диффузного рака желудка дистальной локализации в зависимости от объема хирургического вмешательства	84
3.1.4 Отдаленные результаты комбинированного лечения перстневидноклеточного рака	88
3.1.5 Частота встречаемости MSI, PD-L1 (CPS), HER2 при дискогезивных карциномах желудка	98
3.1.6 Обсуждение	100
3.2 НОВЫЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ	103
3.2.1 Новые гистологические факторы прогноза.....	103
3.2.2 Новые иммуногистохимические факторы прогноза	123
3.2.3 Обсуждение	131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	137
ВЫВОДЫ.....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак желудка (РЖ) – группа злокачественных опухолей, которые развиваются из эпителия слизистой оболочки желудка. В структуре заболеваемости РЖ занимает 5-е место и 3-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований во всем мире. По данным литературы, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) РЖ в мире составляет не более 20–30%.

Стандартными клинико-морфологическими факторами, которые позволяют прогнозировать исход рака желудка, являются гистологический тип опухоли (согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения и P.Lauren), степень ее дифференцировки, глубина инвазии, количество пораженных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов (TNM), размеры опухоли, локализация, наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии, наличие опухолевых клеток по линии резекции, статус MSI (microsatellite instability), гиперэкспрессия Her-2 и PD-L1 (CPS).

На сегодняшний день предложено множество различных классификаций рака желудка, но в клинической практике активно используются классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 5-е издание, 2019 года) и классификация по P. Lauren. В классификации ВОЗ выделены следующие основные гистологические подтипы рак желудка, такие как: тубулярный, папиллярный, муцинозный, дискогезивные и смешанные карциномы. В классификации P. Lauren (1965 года) выделены два основных подтипа: кишечный (интестинальный) и диффузный.

Впервые дискогезивные карциномы желудка были выделены в 4-м издании классификации ВОЗ (2010 года). В зависимости от процентного содержания перстневидных клеток выделяют три подтипа дискогезивных карцином: «истинный» перстневидноклеточный рак желудка (>90% перстневидных клеток), дискогезивная карцинома с перстневидноклеточным компонентом

(смешанная; >10 и <90% перстневидных клеток), «истинная» дискогезивная карцинома (NOS; <10% перстневидных клеток). Ранее, в предыдущих классификациях ВОЗ термин «дискогезивные карциномы» не применялся, и перстневидноклеточный рак, который должен содержать не менее 50% перстневидных клеток в опухоли, был выделен в самостоятельную гистологическую группу.

В нашей стране перстневидноклеточный рак относят к прогностически неблагоприятной форме рака желудка с высокой частотой перитонеального карциноматоза, метастазирования в лимфатические узлы, нерадикально выполненных операций (R+) и неблагоприятными отдаленными результатами. Однако, в различных публикациях отдаленные результаты перстневидноклеточного рака не уступают таковым при других гистологических подтипах рака желудка. Более того, в некоторых публикациях прогноз при перстневидноклеточном раке лучше в сравнении с другими гистологическими формами, в особенности при ранней форме (T1a) перстневидноклеточного рака.

Последние исследования продемонстрировали влияние на прогноз процентного содержания перстневидных клеток в опухоли. Vencivenga и соавт. подтвердили, что «истинный» перстневидноклеточный рак желудка, в котором процент перстневидных клеток >90%, реже метастазирует в лимфатические узлы и обладают более благоприятным прогнозом, а опухоли, содержащие меньшее количество перстневидных клеток, обладают более агрессивным течением опухолевого процесса и плохим прогнозом. Данный феномен на первый взгляд может показаться противоречивым, однако, существует несколько исследований, которые подтверждают указанную закономерность.

Изучение новых морфологических факторов рака желудка представляет интерес в связи с гетерогенностью отдаленных результатов у пациентов, схожих по уже принятым в практике клинико-морфологическим характеристикам и стадии опухолевого процесса, что позволит в дальнейшем составить более детальную прогностическую модель и оптимизировать лечебную тактику для больных дискогезивными карциномами.

Учитывая все разнообразие морфологических факторов прогноза, ограниченное количество литературных данных касательно их изучения при раке желудка, гистологической и молекулярно-генетической гетерогенностью дискогезивных карцином, отсутствие доказательной базы, а также противоречивыми данными по лечению и прогнозу дискогезивных карцином необходимо изучить и оценить прогностические и клинико-морфологические факторы дискогезивных карцином желудка, которые ранее не изучались, для разработки прогностической модели и выбора оптимального метода лечения больных дискогезивными карциномами.

Цель исследования

Оптимизация прогноза заболевания у пациентов с дискогезивными карциномами желудка на основе изучения отдаленных результатов лечения и клинико-морфологических/иммуногистохимических факторов.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-морфологические особенности дискогезивных карцином желудка.
2. Оценить значение гистологических и иммуногистохимических факторов прогноза, таких как полуколичественная оценка доли перстневидноклеточного компонента, опухолевого почкования, низкодифференцированных кластеров, дискретного поражения перигастральной клетчатки и сальника (опухолевых депозитов), RhoA, тирозиновой протеинфосфатазы (PTPRM), MSI, Her2/neu, PD-L1 (CPS) при дискогезивных карциномах и других гистологических типах РЖ.
3. Сравнить результаты общей выживаемости после хирургического лечения у больных дискогезивными карциномами желудка с другими гистологическими типами РЖ в зависимости от распространенности опухолевого

процесса.

4. Оценить эффективность хирургического лечения и частоту возникновения интрамуральных рецидивов у больных дискогезивными карциномами желудка дистальной локализации в зависимости от объема хирургического вмешательства.

5. Сравнить эффективность периоперационной химиотерапии с группой хирургического лечения у больных дискогезивными карциномами желудка.

Научная новизна

Данное исследование является первым в Российской Федерации, в котором оценена общая выживаемость, прогностические и клиничко-морфологические факторы, которые ранее не оценивались в качестве прогностических факторов при дискогезивных карциномах желудка, в том числе Claudin-18.2, RhoA, PTPRM с контрольной когортой пациентов, имеющих другие гистологические подтипы рака желудка. На основании проведенного анализа разработана прогностическая модель, что позволит оптимизировать лечебную тактику данной когорты больных.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые на большом клиническом материале изучены клиничко-морфологические факторы, которые ранее не оценивались в качестве прогностических факторов и разработана прогностическая модель с целью оптимизации лечения пациентов с дискогезивными карциномами желудка (n=90), подвергнутых хирургическому лечению.

Методология и методы исследования

Ретроспективный анализ клиничко-морфологических характеристик выполнен у

1567 пациентов РЖ, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2005 года по декабрь 2018 года. Для анализа эффективности периоперационной химиотерапии дискогезивных карцином, выбора объема хирургического вмешательства при дискогезивных карцином желудка дистальной локализации, а также анализа частоты встречаемости клинически-значимых маркеров было отобрано еще 696 пациентов, которые получали лечение в период с 2005 по 2023 годы. Суммарно в исследование было включено 2263 пациента.

Для изучения новых гистологических и иммуногистохимических факторов прогноза выполнен пересмотр гистологических препаратов операционного материала РЖ 315 пациентов за период с 2015 по 2018 годы. Вырезка морфологического материала проводилась согласно стандартным операционным процедурам патологоанатомического отделения (ПАО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, основанным на рекомендациях международных профессиональных сообществ. Гистологические препараты были изготовлены по стандартной методике с использованием автоматизированных платформ, окрашены гематоксилин-эозином. Морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования были проведены в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В ходе исследования было выполнено уточнение гистологического типа опухоли, типа опухоли по P. Lauren, степени злокачественности, наличия периневральной инвазии, наличия сосудистой инвазии, статуса краев резекции желудка, доли перстневидноклеточного компонента (с индивидуальным указанием глубины инвазии каждого), долевого соотношения компонентов в регионарных и отдаленных метастазах (микрочелюстках) карцином смешанного строения, доли перстневидноклеточного компонента в первичной опухоли (с индивидуальным указанием глубины инвазии), доли стромальных опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ), выраженности опухолевого почкования (tumor budding) и низкодифференцированных кластеров (poorly differentiated clusters), распределения клеточности карциномы, типа внутриопухолевой стромы

и типа стромы по фронту инвазии карциномы (метод Ueno в модификации), соотношения опухоли и стромы (метод van Pelt), дискретного поражения жировой клетчатки сальников (выявление опухолевых депозитов).

При пересмотре архивных микропрепаратов выполнена реклассификация гистологического типа РЖ в соответствие с номенклатурой последней Классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ (2019), а также уточнен тип карциномы по классификации P. Lauren. Используемая в предыдущие годы трех- и четырехступенчатая система гистологической градации опухоли (G1-G4) была конвертирована в бинарную систему (low grade / high grade) в соответствие с последней Классификацией ВОЗ (2019).

При иммуногистохимическом исследовании в клетках РЖ диффузного, кишечного и смешанного типов (по Лаурену) была проведена оценка экспрессии Claudin 18.2, RHOA и тирозиновой протеинфосфатазы рецептор типа М (PTPRM). Для проведения исследования были использованы концентраты следующих клонов антител: анти-Claudin-18 (EPR19202, Abcam), анти-RhoA (1B12, Abcam) и анти-PTPRM (polyclonal, Abcam).

Положения, выносимые на защиту

Выживаемость при раннем перстневидноклеточном раке желудка не хуже в сравнении с ранними формами аденокарциномы. При прорастании опухоли глубже подслизистого слоя выживаемость больных перстневидноклеточным раком значительно ухудшается. При локализации дискогезивной карциномы в дистальных отделах желудка более предпочтительно выполнять гастрэктомию, так как при дистальной субтотальной резекции желудка частота интрамуральных рецидивов выше. Периоперационная химиотерапия при дискогезивной карциноме имеет тенденцию к улучшению отдаленных результатов лечения в сравнении с группой только хирургического лечения. Частота встречаемости клинически значимых биомаркеров рака желудка (HER2, MSI, PD-L1 (CPS)) при дискогезивной карциноме значительно ниже в сравнении с аденокарциномой.

Дальнейшее изучение новых иммуногистохимических маркеров рака желудка (PTPRM и RhoA) на более крупном клиническом материале является оправданным ввиду их влияния на общую выживаемость больных раком желудка.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей 3.1. Клиническая медицина, направлению исследований п. 10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов; и паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей 3.3. Медико-биологические науки, направлению исследований п. 6. Разработка и совершенствование теоретических, методических и организационных принципов прижизненного и посмертного патологоанатомических исследований с позиций запросов общественного здравоохранения и медицинской практики.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование согласуется с современными представлениями и опубликованными результатами исследований по изучению клинико-морфологических характеристик и прогноза дискогезивных карцином желудка. В работе приводится сравнение полученных в результате исследования данных с опубликованными в литературе данными. Достоверность и надежность представленных результатов основаны на адекватном отборе изучаемых групп больных, подборе соответствующих клинико-морфологических и молекулярных методик исследования и корректной статистической обработке данных.

Апробация диссертации состоялась 15 апреля 2025 года на совместной научной конференции отделения абдоминальной онкологии №1, отделения

абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии), отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, патологоанатомического отдела консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на международном форуме «XXVIII Российский онкологический конгресс 2024» (г. Москва, 2024 год), конференции ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium (г. Сан-Франциско, США, 2025 год).

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертационного исследования изложены в 3 научных статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 161 странице машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 50 рисунками. Состоит из введения, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 141 источник.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака желудка

Рак желудка занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости во всем мире. Ежегодно возникает 968.784 новых зарегистрированных случаев РЖ. Согласно данным, предоставленным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) и Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) в 2022 году от рака желудка умерли 660.175 пациентов [1, 2].

В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируются около 32 тыс. новых случаев рака желудка и более 50% пациентов умирают. Мужское население РФ заболевает раком желудка примерно в 1.5 раза чаще женщин. В большинстве стран мира более половины случаев РЖ диагностируется на стадии местно-распространенного или диссеминированного процесса в связи с отсутствием скрининговых программ. К факторам риска развития РЖ относят употребление консервированных и копченых продуктов питания, курение, злоупотребление алкоголем, *N. Pylori* и наследственность [3].

За последние годы заболеваемость раком желудка имеет тенденцию к снижению в связи с мероприятиями, направленными на профилактику и лечение хронического гастрита и хеликобактерной инфекции, а также оптимизации образа жизни и качества питания пациентов. Тем не менее, прогноз больных раком желудка остается неблагоприятным и по сей день с низкой 5-летней выживаемостью - не более 30% в общей когорте больных, а медиана общей выживаемости менее 12 месяцев [4]. Таким образом, рак желудка остается очень сложной и многогранной проблемой здравоохранения РФ [5]. Для более корректной постановки диагноза используются различные классификации рака желудка, которые будут описаны более подробно в следующих разделах.

1.2 Морфологические особенности рака желудка

Согласно гистологической классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), рак желудка подразделяется на пять основных подтипов: тубулярный, папиллярный, муцинозный, дискогезивные и смешанные карциномы [6]. Кроме того, в классификации, предложенной Р. Lauren (1965 года) выделяются всего два гистологических подтипа рака желудка: кишечный и диффузный [7]. Впоследствии, к данной классификации добавлен смешанный подтип. Кишечный тип рака желудка характеризуется формированием структур железистого типа, ассоциирован с инфекцией *H. Pylori*, хроническим атрофическим гастритом [8, 9]. Данный подтип чаще встречается у мужчин и лиц пожилого возраста, характеризуется более частым висцеральным метастазированием. Диффузный тип рака желудка отличается отсутствием железистых структур, нарушением межклеточной адгезии, диффузным распространением опухолевых клеток в стенке желудка и менее благоприятным прогнозом. Диффузный подтип чаще встречается у женщин и лиц молодого возраста, характеризуется диссеминацией по брюшине, резистентностью к химиотерапии и местно-распространенным опухолевым процессом на момент выявления заболевания (III стадия в 65.3% случаев) [10, 11, 12, 139]. Диффузный рак желудка в 10–18% случаев ассоциирован с мутацией гена-супрессора CDH1 и недостаточной экспрессией белка E-кадгерина, участвующего в межклеточной адгезии. Данный белок кодируется геном CDH1 [13]. По литературным данным, диффузный подтип по Р.Lauren и перстневидноклеточный/дискогезивный рак желудка по ВОЗ понятия сопоставимы [14].

Piessen и соавт. в 2009 году представили ретроспективный анализ выживаемости пациентов с перстневидноклеточным и неперстневидноклеточным раком желудка после хирургического лечения. Медиана выживаемости была ниже в группе перстневидноклеточного рака (21 месяц против 44 месяцев; $p=0.004$). Группа перстневидноклеточного рака достоверно чаще была ассоциирована с перитонеальным карциноматозом ($p=0.013$), поражением лимфатических узлов (p

<0.001), более низкой частотой R0-резекций ($p=0.019$), ранним прогрессированием ($p=0.009$). При многофакторном анализе было выявлено, что перстневидноклеточный гистологический подтип является независимым фактором неблагоприятного прогноза, который должен учитываться в клинических исследованиях [15].

Выделение перстневидноклеточного рака желудка в качестве самостоятельного негативного фактора прогноза послужило поводом к отношению к нему, как к морфологическому подтипу с крайне неблагоприятными отдаленными результатами вне зависимости от стадии заболевания [16, 17, 18]. Однако, существуют литературные источники, подтверждающие, что ранний перстневидноклеточный рак желудка обладает примерно одинаковыми или даже более благоприятными отдаленными результатами в сравнении с другими гистологическими подтипами [19, 20, 21, 22]. Вышеуказанные данные подчеркивают необходимость в более детальном изучении прогностических морфологических и молекулярных особенностей перстневидноклеточного рака желудка.

С активным использованием в научной и клинической практике высокопроизводительных методов секвенирования нового поколения (NGS), методов секвенирования ДНК, РНК стало возможным более детальное изучение биологических особенностей рака желудка на основе молекулярно-биологических ее характеристик [23, 24], что позволяет получить более точную и детализированную информацию о биологии опухолевого процесса.

Поиск новых молекулярных маркеров РЖ является перспективным подходом для определения эффективности новых методов лекарственного лечения. На сегодняшний день выделение молекулярно-генетических подтипов рака желудка не вызывает сомнений в ее клинической значимости. Основной задачей является адаптация молекулярно-генетической классификации рака желудка для рутинной клинической практики.

Наиболее значимыми исследованиями по молекулярному типированию рака желудка являются исследования TCGA (2014) и ACRG (2015). В TCGA выделены

четыре подтипа РЖ: EBV-ассоциированные опухоли (8,8%), опухоли с микросателлитной нестабильностью (MSI) (21,7%), опухоли со стабильным геномом (GS) (49,8%), а также опухоли с хромосомной нестабильностью (CIN) (19,8%). Наименее благоприятным прогнозом обладает геномно-стабильный подтип, ассоциированный с дискогезивным морфологическим (ВОЗ) и диффузным (P. Lauren) подтипами рака желудка. Основными соматическими геномными изменениями при геномно-стабильном раке желудка являются *CDH1*, *ARID1A* и *RhoA*, а также транслокация между экзонами *CLDN18* и *ARHGAP26* с формированием химерного гена, участвующими в обеспечении прочности межклеточных контактов [25, 26].

В 2015 году в исследовании ACRG было выделено также четыре самостоятельные подгруппы, такие как MSI-H-ассоциированный тип (22,7% случаев), микросателлитно стабильный тип с эпителиально-мезенхимальным переходом (MSS/EMT, 15,3% случаев), микросателлитно стабильный/эпителиальный/TP53 активный тип (MSS/TP53+, 26,3% случаев) и микросателлитно стабильный/эпителиальный/TP53 неактивный (MSS/TP53-, 35,7% случаев). Наихудшая выживаемость наблюдалась при опухолях типа MSS/EMT, ассоциированных с эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT). MSS/EMT в 80% случаев был ассоциирован с диффузным типом рака желудка, равно как и геномно-стабильный подтип РЖ в исследовании TCGA [27].

Несмотря на обособленность двух выше представленных когорт РЖ, исследования TCGA и ACRG смогли выделить самостоятельный подтип, который ассоциирован с диффузным/дискогезивным раком желудка.

1.3 Дискогезивные карциномы желудка

В 2010 году в классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) группа дискогезивных карцином выделена в самостоятельную морфологическую форму рака желудка и определена, как злокачественная опухоль, состоящая из изолированных или сцепленных в мелкие группы

дискогезивных опухолевых клеток, напоминающие гистиоциты, эозинофилы или лимфоциты [28]. В случае избытка опухолевых клеток с перстневидноклеточной морфологией опухоль определяется, как перстневидноклеточный рак (ПКР), который ранее был выделен в качестве самостоятельной морфологической формы, когда термин «дискогезивные карциномы» еще не существовал [29].

Считается, что прогноз при перстневидноклеточном раке желудка зависит от стадии опухолевого процесса, при котором ранний ПКР (T1a и T1b) обладает более благоприятными отдаленными результатами, и, напротив, более агрессивным течением и резистентностью к химиотерапии при местнораспространенном ПКР. Возможно, отсутствие стандартизации терминологии и наличие множества различных классификаций не позволяют разграничивать перстневидноклеточный рак от дискогезивных карцином и диффузного рака, что в конечном итоге приводит к ошибочной оценке отдаленных результатов [17].

В 2017 году Европейской Международной Ассоциацией по раку желудка (IGCA) был составлен консенсус по морфологической классификации дискогезивных карцином желудка [30]. В данном консенсусе группой экспертов освещены вопросы касательно определений и морфологических особенностей дискогезивного и перстневидноклеточного рака желудка, а также терминологии, наиболее часто ошибочно используемых в клинических исследованиях перстневидноклеточного рака. Перстневидная клетка отличается наличием избыточного количества муцина и ядром, смещенным по периферии клетки, что придает ей перстневидную форму. Количество внутриклеточного муцина может различаться или вовсе отсутствовать по мере углубления опухоли в стенку желудка. Клетки дискогезивного рака не обладают какой-либо отличительной морфологией.

С целью более детальной прогностической оценки были выделены три подтипа дискогезивного рака желудка в зависимости от процентного содержания перстневидных клеток в опухоли (Веронская классификация): «истинный» ПКР желудка (доля перстневидных клеток >90%), дискогезивная карцинома с перстневидноклеточным компонентом (смешанная дискогезивная карцинома;

доля перстневидных клеток >10 и $<90\%$), дискогезивный рак без дополнительных уточнений (БДУ) (доля перстневидных клеток ($<10\%$)). Возможно, использование данной классификации в рутинной морфологической и клинической практике позволит разграничивать истинный перстневидноклеточный рак от дискогезивных карцином, что улучшит понимание биологических особенностей и прогноза каждого из трех подтипов дискогезивных карцином в отдельности. Однако, на сегодняшний день представленная классификация не нашла широкого применения. В консенсусе неоднократно подчеркивается отсутствие разграничений между такими определениями, как «перстневидноклеточный рак», «диффузный рак», «дискогезивные карциномы», «linitis plastica» в клинических исследованиях, что в свою очередь может приводить к неоднозначным результатам по прогнозу и выживаемости перстневидноклеточного рака желудка [30].

Chae Hwa Kwon и соавт. в своем исследовании изучили корреляцию между молекулярно-генетическими и морфологическими особенностями при дискогезивных карциномах желудка [31]. В исследовании используется четырёхступенчатая классификация дискогезивных карцином в отличие от ранее указанной трёхступенчатой: «истинный» перстневидноклеточный рак ($>95\%$ перстневидных клеток), «истинная» дискогезивная карцинома (БДУ) или неперстневидноклеточная), смешанная, с преимущественным преобладанием перстневидноклеточного компонента (более 50%), смешанная, с преимущественным преобладанием дискогезивного компонента над перстневидноклеточным. У 91 пациента с дискогезивным раком желудка с помощью таргетного секвенирования методом ПЦП (Ion AmpliSeq) изучены 77 генов-мишеней, включая TP53, BRAF, SMAD4, APC, KIT, EGFR, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A, CDH1 и RHOA. Выявлено, что спектр мутаций различается при разных подтипах дискогезивных карцином. Мутации в генах RhoA, BRAF, PI3CA, SMAD4 и TP53 были выявлены достоверно чаще в дискогезивном раке (БДУ) в сравнении с истинным перстневидноклеточным раком. Среди всех мутаций RhoA выявлен в 16,5% дискогезивных карцином, в особенности при

дискогезивной карциноме (БДУ) и развивается в поверхностном и инвазивном компоненте опухоли, что ассоциировано с инвазивными свойствами, более агрессивным течением заболевания и резистентностью к химиотерапии.

Messenger и соавт. в своем ретроспективном исследовании продемонстрировали на 1050 больных перстневидноклеточным раком (50% и более перстневидных клеток в опухоли), что добавление предоперационной химиотерапии (ECF или 5FU/Cisplatin) не влияют на регресс первичной опухоли или лимфатических узлов и частоту R0-резекций. Более того, предоперационное лечение перстневидноклеточного рака оказывало негативное влияние на выживаемость у данной когорты больных (OR=1.4; 95% ДИ: 1.1-1.9) [32]. Возможно, это связано с резистентностью перстневидноклеточного рака к химиотерапии, прогрессированию опухолевого процесса и развитию токсичности на фоне лечения [33].

После стандартизации FLOT, как схемы выбора в периоперационном режиме вопрос о необходимости комбинированного лечения перстневидноклеточного рака также остается малоизученным и противоречивым [33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]. Noman и соавт. отметили, что частота полных патоморфологических регрессий при диффузном раке на фоне таксан-содержащей химиотерапии FLOT достоверно меньше в сравнении с кишечным раком (0% против 30,8%; $p < 0.05$) [40]. В исследовании II фазы NeoFLOT была продемонстрирована схожая закономерность [41]. Отсутствие эффекта от химиотерапии при ПКР, возможно, связано с недостатком рибосом и избытком лизосом и муцина, которые в свою очередь могут приводить к резистентности опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам [34, 42].

Тем не менее, в исследовании FLOT4 продемонстрирован значимый эффект от химиотерапии FLOT в сравнении с ECF вне зависимости от гистологического подтипа и наличия перстневидноклеточного компонента в опухоли [43]. Эффект от химиотерапии в режиме FLOT больше отмечен при перстневидноклеточном раке, чем при диффузном. Важно отметить, что в исследовании FLOT4 к перстневидноклеточному раку относилась опухоль с наличием перстневидных

клеток без указания процентного его состава, а только лишь его наличие или отсутствие, что не совпадает с принятыми ранее в классификациях определениями перстневидноклеточного рака [6].

Giampieri и соавт. провели ретроспективное исследование, в котором была сравнена эффективность между периоперационной химиотерапией FLOT и хирургическим лечением с адъювантной химиотерапией у больных перстневидноклеточным раком желудка. Группа пациентов, получивших периоперационную химиотерапию FLOT имели более худшие результаты выживаемости (медиана ОВ и БРВ) в сравнении с группой хирургического лечения с последующей адъювантной химиотерапией (23.8 месяца против 73.4 месяцев и 18.6 месяцев против 26.7 месяцев; $p=0.0022$ и $p=0.0274$) [36]. Необходимо дальнейшее изучение эффективности применения периоперационной химиотерапии при перстневидноклеточном раке.

1.4 Новые гистологические факторы рака желудка

На сегодняшний день существуют множество морфологических факторов прогноза, которые изучаются и учитываются в рутинной клинической практике при РЖ. Дифференцировка опухоли, размер, локализация, тип по P. Lauren, глубина инвазии, количество пораженных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов (TNM), лимфо-вазкулярная/периневральная инвазии, соотношение пораженных лимфатических узлов, депозиты в сальниках имеют важное прогностическое значение [44].

Изучение новых прогностических гистологических и иммуногистохимических факторов представляет интерес в связи с неоднозначностью отдаленных результатов у пациентов однородной группы по стадии опухолевого процесса и клинико-морфологическим характеристикам, что в дальнейшем позволит оптимизировать лечебную тактику и прогноз больных [45].

1.4.1 Доля перстневидных клеток в опухоли

Как было сказано выше, при наличии превалирующего перстневидноклеточного опухолевого компонента при дискогезивном раке опухоль определяется, как перстневидноклеточный рак желудка с более благоприятными отдаленными в сравнении с дискогезивным раком желудка, при котором процентное содержание перстневидных клеток меньше. Процентное соотношение перстневидных клеток изучается с помощью красителей Н&Е и определяется, как отношение перстневидных клеток к общему числу опухолевых клеток.

Bencivenga и соавт. исследовали влияние процентного содержания перстневидных клеток на отдаленные результаты у 173 пациентов с дискогезивным/перстневидноклеточным раком желудка [46]. Дискогезивный РЖ был разделен на три подтипа согласно консенсусу, описанному выше: SRC1 - «истинный» ПКР желудка (доля перстневидных клеток $>90\%$), SRC2 – дискогезивная карцинома с перстневидноклеточным компонентом (доля перстневидных клеток >10 и $<90\%$), SRC3 – дискогезивный рак без дополнительных уточнений (доля перстневидных клеток ($<10\%$)). Исследование показало, что «истинный» перстневидноклеточный рак желудка (отмечен в 18,5% случаев), в котором процент перстневидных клеток $>90\%$, реже метастазирует в лимфатические узлы ($p=0.009$) и обладают более благоприятным прогнозом ($p < 0.001$). 5-летняя ОВ составила 58% в группе SRC1, а в группах SRC2 и SRC3 - 39% и 38%, соответственно. Также отмечено, что в 44% случаев pT1 встречался в группе, что было значительно выше, чем в группах SRC2 и SRC3 (16% и 14%, соответственно). Таким образом, пропорция перстневидных клеток обратно пропорциональна глубине инвазии ($p < 0.001$) и наличию метастазов в лимфатических узлах ($p=0.059$), степени дифференцировки опухоли и прогнозу больных.

В исследовании Roviello и соавт. было также изучено процентное содержание перстневидных клеток в опухоли у 143 пациентов раком желудка

[47]. Среди пациентов, содержащих менее 10% перстневидных клеток в опухоли, наиболее часто отмечалась инвазия серозной оболочки, поражение лимфатических узлов, лимфоваскулярная и периневральная инвазия, нерадикальные резекции и запущенные стадии на момент постановки диагноза в сравнении со смешанными дискогезивными карциномами, которые отличаются более благоприятными отдаленными результатами и менее агрессивным течением опухолевого процесса. Медиана выживаемости в группе дискогезивных карцином-БДУ составила 18 месяцев, а при смешанных дискогезивных карциномах 136 месяцев; 5-летняя выживаемость составила 12,7% и 63,3%, соответственно ($p < 0.001$). Интересно отметить, что ни у одного пациента процентное содержание перстневидных клеток не превышало 30%. В связи с этим авторы также показали результаты выживаемости пациентов, разделив их группы на три группы: менее 10%, 11 – 20% и более 20%. 5-летняя выживаемость в первой группе составила 12,7%, во второй – 55,5%, в третьей – 72,4% ($p < 0.001$). При одно- и многофакторном анализе процентное содержание перстневидных клеток оказывало достоверное влияние на выживаемость ($p = 0.01$; 95% ДИ 1.2-4.2; ОР 2.3).

Marano и соавт. показали схожие результаты [48]. Пациенты были разделены на две группы: менее 10% и более 10% перстневидных клеток в опухоли. В первой группе достоверно чаще были опухоли G3 (34,7% против 16,7%; $p < 0.001$) и почти не встречались G1 (5,1% против 21,2%; $p < 0.001$). Также достоверно чаще встречались опухоли с выходом на серозную оболочку, пораженные лимфатические узлы, периневральная и лимфоваскулярная инвазии, положительные края резекции в сравнении со второй группой. Во второй группе достоверно чаще опухоли были меньших размеров (42.5 мм против 56.7 мм; $p < 0.001$) и меньше встречались местно-распространенные опухоли (69,7% против 94,9%; $p < 0.001$). Медиана общей выживаемости и 5-летняя выживаемость пациентов с большим содержанием перстневидных клеток была выше в сравнении с группой, где перстневидных клеток меньше (123 месяца; 95% ДИ 52.8–193.2 и 23 месяца; 95% ДИ 17.1 – 32.9) (73,8% против 35,4%,

соответственно; $p < 0.001$). Медиана БРВ в первой группе составила 9 месяцев (95% ДИ 7.1–10.9) и во второй группе составила 39 месяцев (95% ДИ 0 – 78.6). Дальнейшее изучение процентного содержания перстневидных клеток в опухоли позволит более детально прогнозировать течение опухолевого процесса и прогноз больных. Однако ясно, что чем меньше перстневидных клеток в опухоли, тем хуже прогноз пациентов.

1.4.2 Опухолевое почкование

По данным Международного Консенсуса Опухолевого Почкования (ITVCC, 2017г.), опухолевое почкование определяется, как одиночная опухолевая клетка или скопление (кластеры) опухолевых клеток в количестве не более 4 в инвазивном фронте опухоли [49]. Опухолевое почкование развивается в результате динамического процесса, в ходе которого происходит отсоединение опухолевой клетки от основной опухолевой массы за счет нарушения межклеточных контактов, дефицита белка E-кадгерина в инвазивном фронте опухоли и фокальной дедифференцировки. Считается, что опухолевое почкование является составной частью опухолевого микроокружения и начальным этапом эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), при котором опухолевая клетка становится мобильной, проникает через экстрацеллюлярный матрикс в строму опухоли, лимфатические, кровеносные сосуды, итогом которого является диссеминация опухолевого процесса и резистентность к химиотерапии. Белок E-кадгерин, отвечающий за межклеточные контакты, находится в дефицитном состоянии, когда опухолевые клетки теряют свои эпителиальные свойства [50, 51].

Морфологическое изучение опухолевого почкования при колоректальном раке является стандартом на сегодняшний день в Европе и Японии [52, 53]. В классификации ВОЗ (2019г.) опухолевое почкование выделено в качестве самостоятельного фактора прогноза при колоректальном раке, который ассоциирован с более агрессивным течением опухолевого процесса, высоким

риском прогрессирования заболевания и плохими отдаленными результатами. На сегодняшний день, группа ITBCC рекомендует использовать трехступенчатую систему градации при изучении опухолевого почкования при колоректальном раке: low-grade budding (Bd 1) – 0-4 почкований; intermediate-grade budding (Bd 2) – 5-9 почкований; high-grade budding (Bd 3) – более 10 почкований, соответственно [49].

Опухолевое почкование было также изучено при других онкологических заболеваниях, например, при раке молочной железы, раке поджелудочной железы, раке легких [54, 55, 56], в том числе и при раке желудка [57, 58]. Yim и соавт. выявили, что наличие high-grade почкования после эндоскопической резекции слизистой при раннем раке желудка (T1a и T1b) увеличивает риск метастазирования в лимфатические узлы в 16 раз, ассоциирован с более неблагоприятными отдаленными результатами. Таким образом, выявление high-grade почкования при раннем раке желудка после эндоскопической резекции слизистой является поводом к рассмотрению стандартного хирургического вмешательства с лимфодиссекцией [59].

На сегодняшний день отсутствует стандартизованная система градации опухолевого почкования при раке желудка, в связи с этим рекомендуется использовать систему градации, предложенную ITBCC [49, 60]. Однако, в различных исследованиях, в которых изучается опухолевое почкование при раке желудка, используется двухступенчатая градация, в которых выделяют две группы: low-grade budding (до 10; Bd1-2) и high-grade budding (10 и более; Bd3) [58, 61, 62, 63].

Изучение опухолевого почкования при диффузном раке желудка является затруднительным из-за сложности в дифференцировке между опухолевым почкованием и, собственно, диффузно расположенными опухолевыми клетками [58, 64]. В связи с этим большинство исследований ограничены изучением рака желудка кишечного типа по P. Lauren, при котором опухолевое почкование исследуется, как правило, без затруднений.

Olsen S. И соавт. описали в своем исследовании [65], что у 52 больных

кишечным раком желудка в группе high-budding достоверно чаще встречались низкодифференцированные опухоли (48%; $p=0.002$), глубина опухолевой инвазии T3 или T4 (70%; $p<0.001$), лимфо-вазкулярная инвазия (76%; $p<0.001$) и наличие метастазов в лимфатических узлах (55%; $p<0.001$). Также, 27% случаев high-budding были ассоциированы с местным/отдаленным рецидивом ($p=0.007$). Che K. И соавт. также продемонстрировали на 296 больных раком желудка, что в группе high-budding (5 и более опухолевых почкований) выявлена достоверная корреляция с T3-T4 (41.9%; $p<0.001$), N+ (38.5%; $p<0.001$), III-IV стадией опухолевого процесса (38.9%; $p<0.001$), а также более худшие показатели выживаемости (OR=1.57; 95% ДИ, 1.04-2.35).

Kemі N. И соавт. продемонстрировали более неблагоприятные результаты 5-летней выживаемости у пациентов с high-budding в сравнении с low-budding (OR 1.55; 95% ДИ 1.20-2.01) [62]. В подгрупповом анализе показатели 5-летней выживаемости в группе high-budding рака желудка кишечного типа хуже в сравнении с low-budding (13.2% против 37.4%; OR= 1.57; 95% ДИ, 1.14-2.15; $p<0.001$), в то время как при диффузном раке желудка достоверных результатов влияния опухолевого почкования на выживаемость продемонстрировать не удалось. Авторы связывают это с тем, что при диффузном раке желудка запущенная стадия опухолевого процесса и более низкая частота радикально выполненных операций оказывают большее прогностическое значение, чем опухолевое почкование само по себе. Таким образом, изучение опухолевого почкования при диффузном раке желудка не имеет прогностической значимости и смысловой нагрузки ввиду неблагоприятного прогноза диффузного рака желудка.

Дальнейшее изучение опухолевого почкования при раке желудка позволит более детально прогнозировать отдаленные результаты и лечебную тактику пациентов.

1.4.3 Низкодифференцированные кластеры

Прогностическая роль низкодифференцированных кластеров (PDC) и

опухолевого почкования (ТВ) рассматривается совместно, так как они имеют схожую биологическую и морфологическую основы [66]. По своей сути кластеры являются такими же отпочкованными опухолевыми клетками, как было сказано выше. Различие заключается лишь в количестве отпочкованных опухолевых клеток (5 и более) и их локализации в опухолевой структуре. Они не формируют железистых структур, располагаются в строме опухоли и их легче идентифицировать с помощью стандартных методов морфологической визуализации в сравнении с опухолевым почкованием.

EMT и Wnt/beta-catenin сигнальные пути является пусковым механизмом миграции и инвазии эпителиальных клеток, что объясняет корреляцию кластеров с плохим прогнозом. Тем не менее, важно рассматривать эти два феномена совместно в качестве прогностических факторов с идентичной количественной градацией.

Ueno и соавт. выделили три подгруппы PDC: менее 5 – grade 1; 5-9 – grade 2; более 10 – grade 3. Существуют данные, что изучение низкодифференцированных кластеров имеет большее прогностическое значение, чем процентное содержание железистых структур в опухоли – дифференцировки опухоли – при колоректальном раке [67].

В исследовании Szalai и соавт., у 290 пациентов было изучено влияние опухолевого почкования и низкодифференцированных кластеров на выживаемость и частоту лимфогенных метастазов при раке желудка [68]. В данном исследовании удалось выявить достоверную корреляцию между низкодифференцированными кластерами и кишечным типом по P. Lauren ($p=0.0086$), периневральной инвазией ($p=0.0417$), лимфо-вазкулярной ($p=0.0481$), pT3-4 ($p<0.0001$), низкой дифференцировкой опухоли ($p<0.0001$), краями резекции ($p=0.0480$), что связано с более высоким риском местного рецидива и отдаленного метастазирования. Отмечено, что низкодифференцированные кластеры не были ассоциированы с неблагоприятной общей ($p=0.058$) и безрецидивной ($p=0.3$) выживаемостью и частотой метастазирования в лимфатических узлах ($p=0.075$).

В исследовании Sorrentino и соавт. было продемонстрировано на 50 больных раком желудка, что низкодифференцированные кластеры достоверно ассоциированы с высокой частотой поражения лимфатических узлов ($p < 0.000$), стадией опухолевого процесса ($p < 0.000$), лимфоваскулярной инвазией ($p < 0.001$) [69]. Также было отмечено влияние кластеров на неблагоприятные результаты по безрецидивной выживаемости ($p < 0.02$) в зависимости от уровня ее градации. Данная градация была достоверно ассоциирована с лимфоваскулярной инвазией ($p < 0.001$), более запущенной стадией по TNM ($p < 0.000$), метастазами в лимфатических узлах ($p < 0.000$), а также с общей ($p < 0.024$) и безрецидивной выживаемостью ($p < 0.08$). Многофакторный анализ подтвердил, что PDC является достоверным независимым фактором прогноза (ОР 0.401; 95% ДИ 0.187 – 0.862; $p < 0.017$).

Таким образом, можно с уверенностью сказать о прогностической роли низкодифференцированных кластеров при РЖ. Необходимо их дальнейшее изучение.

1.4.4 Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL) являются составной частью опухолевого микроокружения (TME) и противоопухолевого иммунного ответа, которые отвечают за тканевой гомеостаз. Они представляют собой агрегацию множества подтипов различных лимфоцитов, обладающих противоопухолевой активностью, уничтожая опухолевые клетки, ингибируя их рост и инициируя апоптоз [70, 71]. Однако, есть TILs, которые способствуют прогрессированию опухолевого роста путем отбора опухолевых клеток, более приспособленных к выживанию, либо путем создания пригодных условий в микросреде опухоли. В подавляющем большинстве TIL состоят из CD3+, которые экспрессируются практически во всех Т-лимфоцитах; CD8+-цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающих противоопухолевым воздействием; CD4+ Т-хелперов, которые делятся на две подгруппы: Th1, которые активизируют цитотоксические Т-

лимфоциты, и Th2, которые стимулируют гуморальный иммунный ответ; В-клеток; клеток натуральных-киллеров (NK); FOXP3+ - регуляторов, которые отвечают за функционирование Treg – медиаторов, которые подавляют цитотоксические Т-клетки; опухолеассоциированных макрофагов и дендритных клеток.

TIL, являясь частью адаптивной иммунной системы, подавляют опухолевый рост путем уничтожения опухолевых клеток [72]. Впервые McCarty описал противоопухолевую активность TILs в 1922 году [73]. Dunn и соавт. подтвердили данное утверждение на экспериментальных мышах [74]. Однако, не все опухолевые клетки полностью уничтожаются путем воздействия на них иммунных клеток, что может приводить к дальнейшему прогрессированию заболевания. Данный феномен «ускользания» опухолевых клеток от иммунной системы и влияет на отдаленные результаты лечения и прогноз.

При раке яичников, раке легких, гепатоцеллюлярном, уротелиальном и колоректальном раке изучены некоторые подтипы TIL, которые ассоциированы с благоприятным прогнозом [75, 76, 77, 78, 79]. Исследования показали, что большое количество CD3+, CD8+, или CD45RO+ - Т клеток в опухолевой ткани ассоциировано с более благоприятными отдаленными результатами и меньшей частотой метастазирования в лимфатических узлах. Более того, Galon и соавт. подтвердили, что тип, плотность и локализация иммунных клеток при колоректальном раке имеют важное прогностическое значение [80].

В 2014 году составлен консенсус, в котором указана методология исследования TIL с помощью морфологических методов исследования у пациенток с трижды-негативным и HER2-позитивным раком молочной железы [81]. Интересно отметить, что у пациенток с TIL-low и TIL-high раком молочной железы различаются биологические особенности опухоли и эффективность от иммунотерапии. Наличие лимфоцитарной инфильтрации в опухоли является прогностическим фактором для применения неоадьювантной терапии с более благоприятными отдаленными результатами.

JS Lee и соавт. провели мета-анализ, в котором было изучено влияние TILs

у 2941 пациента с РЖ [82]. Были выделены два типа опухоли в зависимости от наличия инфильтрации иммунными клетками: опухоли, инфильтрированные Т-клетками и не инфильтрированные Т-клетками. Первая группа является иммунологически компрометированной в связи с наличием в опухолевом субстрате различных клеток иммунной системы (Т- и В-клеток, клеток-киллеров, макрофагов, дендритных клеток). В данном исследовании в подгрупповом анализе выявили достоверную корреляцию между экспрессией CD4+ или CD8+ в опухоли и благоприятными результатами общей выживаемости пациентов РЖ (CD4: ОР=0.70, 95% ДИ 0.55–0.90; $p=0.13$; CD8: ОР=0.63, 95% ДИ 0.48–0.83; $p=0.88$). Высокая экспрессия FOXP3 была достоверно ассоциирована с неблагоприятным прогнозом (ОР=1.75; 95% ДИ 1.26 – 2.42; $p=0.003$).

HE Lee и соавт. изучили влияние плотности ТИЛ на выживание у 220 больных раком желудка [83]. Пациенты, у которых высокий уровень плотности ТИЛ обладают более благоприятным прогнозом и меньшей частотой встречаемости метастазов в лимфатических узлах в сравнении с группой пациентов с низкой плотностью ТИЛ ($p<0.001$). Многофакторный анализ подтвердил, что плотность CD3+, CD8+, и CD45RO+ является достоверным фактором риска наличия метастазов в лимфатических узлах (CD3: ОР 0.425; 95% ДИ 0.204 – 0.885; $p=0.022$; CD8: ОР 0.325; 95% ДИ 0.150 – 0.707; $p=0.005$; CD45RO: ОР 0.402; 95% ДИ 0.190 – 0.850; $p=0.017$ соответственно). Влияния ТИЛs на глубину опухолевой инвазии выявлено не было. Также было изучено влияние плотности ТИЛ на общую выживаемость. Пациенты с высоким уровнем плотности CD3+, CD8+, и CD45RO+ ТИЛ имели более благоприятные отдаленные результаты по средней продолжительности жизни в сравнении с группой пациентов с низкой плотностью ТИЛ (CD3: ОР 0.549; 95% ДИ 0.317 – 0.951; $p=0.032$; CD8: ОР 0.574; 95% ДИ 0.347 – 0.949; $p=0.031$; CD45RO: ОР 0.507; 95% ДИ 0.298 – 0.862; $p=0.012$ соответственно); 85.1, 81 и 83.1 месяцев против 63.0, 64.3 и 63.7 месяцев, соответственно). Интересно отметить, что В-лимфоциты не оказали влияния на выживаемость.

Таким образом, ТИЛ является независимым фактором прогноза при раке

желудка.

1.4.5 Внутритропухолевая строма

Внутритропухолевая строма, или опухолево-стромальное соотношение (TSR), представляет собой количественное соотношение между стромой и опухолевыми клетками в самой опухоли. Являясь составной частью опухолевого микроокружения (TME) и эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), опухолевая строма влияет на выживаемость пациентов и биологические особенности опухоли [84, 85]. Данный прогностический фактор изучен при различных онкологических заболеваниях, таких как, колоректальный и гепатоцеллюлярный рак, рак молочной железы и легкого определяется при стандартном морфологическом исследовании с использованием красителей H&E [86, 87, 88, 89]. TSR определяется, как процентное соотношение зоны стромального компонента к зоне опухолевого компонента в инвазивном фронте. Опухоли, содержащие большое количество стромального компонента имеют низкое TSR, и наоборот, опухоли с низким содержанием стромы имеют высокое TSR, что подтверждено при различных видах рака (81–85). В стромальном компоненте опухоли присутствуют коллагеновые волокна, опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM), лимфоциты (TIL) и фибробласты (CAF). Последние секретируют различные цитокины, способствующие инициации эпителиально-мезенхимального перехода, формированию десмопластической среды, развитию ангиогенеза и резистентности к химиотерапии [95]. Опухоли с богатым содержанием стромального компонента имеют больше преимуществ для роста и развития опухоли, что объясняет более неблагоприятные результаты выживаемости при TSR-low.

В различных исследованиях выявлено, что пациенты с TSR-low имеют более неблагоприятный прогноз при РЖ в сравнении с группой TSR-high. N Kemi и соавт. провели мета-анализ, в котором были включены 1779 больных РЖ [96]. Во всех исследованиях, включенных в мета-анализ, использовали условное

деление в зависимости от процентного содержания стромального компонента в опухоли (менее 50% и более 50%). Пациенты, у которых было менее 50% стромального компонента в опухоли включены в группу TSR-high, а пациенты с содержанием стромы в опухоли 50% и более включены в группу TSR-low. Мета-анализ подтвердил влияние TSR-low и TSR-high на 5-летнюю и общую выживаемость (ОР 2.19 (95% ДИ 1.69–2.85 и ОР 2.33 (95% ДИ 1.81–3.01)). Теми же учеными было проведено исследование, в котором изучалось влияние процентного содержания стромального компонента опухоли на выживаемость и клиничко-морфологические характеристики у 583 пациентов с РЖ [97]. Пациенты были выделены в две группы: stroma-rich (58.7%; более 50% стромы) и stroma-poor (41.3%; менее 50% стромы). В группе stroma-rich пациенты достоверно чаще ассоциированы с запущенной стадией по TNM ($p < 0.001$), диффузным типом РЖ ($p < 0.001$) и нерадикальным объемом операции ($p < 0.001$). 5-летняя выживаемость была достоверно лучше в группе с низким содержанием стромы в сравнении с высоким содержанием стромы (44.6 против 21.3%, $p < 0.001$). При проведении многофакторного анализа отмечено, что группа stroma-rich имела достоверно более худшие показатели выживаемости в сравнении с группой stroma-poor (ОР 1.80, 95% ДИ 1.41 – 2.28). Интересно отметить, что при проведении подгруппового анализа группа пациентов stroma-rich имела более худшие показатели общей выживаемости при кишечном и диффузном раке желудка в сравнении с группой stroma-poor ($p < 0.001$). Возможно, полученные данные связаны с тем, что в исследование были включены пациенты с R1-R2 резекцией, отдаленными метастазами и диффузным раком желудка.

Как было сказано выше, перстневидноклеточный морфологический подтип рака желудка является уникальной гистологической формой с агрессивным биологическим потенциалом и склонностью к перитонеальному карциноматозу. Lee и соавт. предположили, что CAFs оказывают особое влияние на прогрессирование опухолевого процесса при ПКР желудка в сравнении с другими гистологическими формами [98]. ПКР желудка часто представлен скirrosным макроскопическим подтипом в связи с наличием в опухоли обильной

десмопластической/фиброзной стромой. В исследование были включены 175 пациентов перстневидноклеточным раком, которые были разделены на две группы: stroma-rich (менее 50% опухолевых клеток в опухоли и более 50% промежуточной стромы, состоящей из фиброзных/коллагеновых волокон) и stroma-poor. Группа stroma-rich достоверно чаще была ассоциирована с женским полом ($p=0.045$), большим размером первичной опухоли ($p=0.007$), запущенным индексом T ($p<0.001$) и наличием периневральной инвазии ($p=0.018$). При изучении влияния опухолевой стромы на отдаленные результаты пациентов выявлено, что пациенты в группе stroma-rich имели более худшие показатели общей (61.2 мес. против 100.6 мес.; $p<0.001$). При проведении подгруппового анализа продемонстрировано, что stroma-rich достоверно влияет на выживаемость у пациентов с T3-T4 ($p<0.001$ и $p<0.001$, соответственно), даже большее влияние, чем индекс T и N. Выживаемость у T1b-T2 была одинакова вне зависимости от пропорции опухолевой стромы ($p=0.439$ и $p=0.540$, соответственно).

При изучении опухолевого микроокружения (TME) при колоректальном раке была создана классификация внутриопухолевой (десмопластической) стромы в зависимости от степени ее зрелости, наличия или отсутствия келлоидного и миксоидного компонентов и секретируемых протеинов в реактивной фиброзной зоне. В классификации выделены три формы опухолевой стромы: зрелая, когда фиброзная строма состоит из тонких, зрелых коллагеновых волокон, при условии отсутствия келлоидо-подобных или миксоидных компонентов; незрелая, имеющая фиброзный и миксоидный компоненты; промежуточная, когда келлоидный компонент смешан со зрелой стромой [99].

Уено и соавт. изучили влияние опухолевой стромы на выживаемость у 880 больных со 2 и 3 стадиями (T3-T4) колоректального рака [100]. Зрелость стромального компонента опухоли была достоверно ассоциирована с локализацией опухоли, pT и pN, дифференцировкой опухоли и венозной инвазией ($p<0.0001 - 0.008$). У пациентов со зрелой стромой были наиболее благоприятные результаты общей и безрецидивной выживаемости ($p<0.0001$) в сравнении группами пациентов с промежуточной и незрелой стромой. Также локальное и

отдаленное прогрессирование опухолевого процесса встречалось достоверно чаще в группе пациентов с незрелой стромой ($p < 0.0001$ и $p = 0.002$). Yavuz и соавт. в своем исследовании изучили влияние десмоплатической стромы на прогноз больных РЖ и выявили ее влияние на ОВ ($p < 0.05$) [101].

Таким образом, дальнейшее изучение опухолевой стромы является важной и малоизученной проблемой у больных раком желудка.

1.4.6 Дискретное поражение перигастральной клетчатки и сальников (опухолевые депозиты в сальниках)

Опухолевые депозиты (TDs) или дискретные очаги в перигастральной клетчатке, экстракапсулярные метастазы (EM) являются малоизученным прогностическим фактором при раке желудка. Впервые в 1935 году Gabriel и соавт. изучили опухолевые депозиты при колоректальном раке и описали их, как фокальные участки аденокарциномы в параректальной клетчатке, которые не связаны с первичной опухолью и лимфатическими структурами [102]. Биологические особенности опухолевых депозитов до конца не изучены. Возможно, появление опухолевых депозитов связано с сосудистой эмболизацией опухолевыми клетками.

Опухолевые депозиты при колоректальном раке встречаются примерно в 30% случаев. Есть исследования, которые подтверждают негативное влияние наличия опухолевых депозитов на выживаемость [103, 104, 105]. Более того, в классификации TNM колоректального (2009 год, 7-я редакция) наличие TDs без метастатического поражения лимфатических узлов стадируется, как pN1c [106]. Существует консенсус, в котором указано более точное определение опухолевых депозитов. Опухолевые депозиты — это сателлитные опухолевые узлы в перитуморальной жировой клетчатке или прилежащем связочном аппарате с наличием «дренажной зоны» с основной опухолевой тканью без признаков лимфатической, сосудистой или нервной ткани [107]. Данное определение на первый взгляд может показаться неоднозначным ввиду наличия схожести с

отдаленными перитонеальными метастазами по морфологии и прогнозу.

Wang и соавт. провели анализ выживаемости у 179 пациентов с РЖ, у которых были обнаружены ЕМ [108]. Пациенты с ЕМ были достоверно ассоциированы с тотальным поражением желудка ($p < 0.001$), опухолями больших размеров (5 и более см.) ($p < 0.001$), Т4а-Т4b ($p < 0.001$), высокой частотой поражения лимфатических узлов (N3) ($p < 0.001$), низкодифференцированными опухолями (G3/G4) ($p < 0.001$), лимфоваскулярной инвазией ($p < 0.001$), III стадией опухолевого процесса ($p < 0.001$) и плохой выживаемостью ($p < 0.001$). У пациентов с наличием 1, 2 или 3 и более ЕМ 5-летняя выживаемость составила 35,2%, 27,6% и 6,8%, соответственно ($p = 0.337$ и $p < 0.001$, соответственно). Был сравнен прогноз пациентов в зависимости от ЕМ и статусом N и M. У пациентов с ЕМ1 и N3 5-летняя выживаемость практически совпадала (31,3% и 32,6%, $p = 0.437$) и была достоверно хуже, чем у пациентов с N2 (32,6% и 44,1%, $p = 0.039$). Пациенты с ЕМ2-3 имели схожий прогноз с пациентами, у которых IV стадия рака желудка (5-летняя выживаемость составила 6,8% и 5,6%, соответственно; $p = 0.896$), а пациенты с ЕМ1 – с III стадией. Многофакторный анализ показал, что ЕМ является независимым фактором прогноза (ОР 1.412; 95%ДИ 1.151-1.731; $p < 0.001$).

Рак желудка является вторым онкологическим заболеванием по частоте встречаемости опухолевых депозитов после колоректального рака. Опухолевые депозиты в парагастральной клетчатке встречаются в 10-28% случаев после планового патологоанатомического исследования [109]. Lee и соавт. в своем исследовании доказали прогностическую значимость опухолевых депозитов при РЖ и рекомендовали включить их в систему стадирования TNM. В исследовании Torres и соавт. были изучены TDs у 145 больных раком желудка. Опухолевые депозиты были выявлены у 31 пациента (28%). При проведении однофакторного анализа выявлена корреляция между размером опухоли желудка 5 и более см. ($p < 0.001$), pT4a и pT4b ($p < 0.001$), 16 и более метастатических лимфатических узлов ($p < 0.001$, стадией III по TNM ($p < 0.001$) и наличием TDs. Многофакторный анализ также подтвердил, что размер опухоли желудка 5 и более см. (ОР 3.69,

95% ДИ: 1.17–11.6), pT4a и pT4b (ОР 3.78, 95% ДИ: 1.31–10.86), 16 и более метастатических лимфатических узлов (ОР 3.21, 95% ДИ: 1.06–9.7) были достоверно ассоциированы с наличием опухолевых депозитов. Интересно отметить, что первичная локализация опухоли в желудке влияет на локализацию опухолевых депозитов.

Sun и соавт. изучили влияние опухолевых депозитов на выживаемость у 534 пациентов [110]. Выявлено, что пациенты с pT1-pT4a и pN0-3 и опухолевыми депозитами имеют одинаковые показатели выживаемости с пациентами, у которых pT4a без опухолевых депозитов, но достоверно лучше, чем у пациентов pT4b с опухолевыми депозитами и предположили, что наличие опухолевых депозитов в сальнике должно прогностически рассматриваться, как инвазия серозной оболочки желудка. Также отмечено, что выживаемость пациентов с опухолевыми депозитами были достоверно хуже, чем у пациентов без таковых (58,7% против 27,4%; $p < 0.001$), но достоверно лучше, чем при наличии перитонеальной диссеминации (27,4% против 6,7%; $p < 0.001$). Авторы считают, что не стоит равнозначно оценивать наличие опухолевых депозитов, как перитонеальную диссеминацию с соответствующим лечебным подходом. Многофакторный анализ подтвердил достоверное влияние опухолевых депозитов на выживаемость (ОР 1.304; 95% ДИ 1.140 – 1.492; $p < 0.001$). Также в данном исследовании подтверждено, что чем большее количество опухолевых депозитов обнаружено, тем хуже прогноз.

Chen и соавт. выявили достоверное влияние опухолевых депозитов на 5-летнюю выживаемость в сравнении с группой без депозитов (21,2% против 59,8%; $p < 0.001$) [111]. При проведении подгруппового анализа отмечено, что у пациентов с pN3b прогноз достоверно не различался в зависимости от наличия или отсутствия опухолевых депозитов, в то время как в остальных подгруппах по поражению лимфатических узлов опухолевые депозиты достоверно ухудшали прогноз пациентов (ОР=1.359; $p=0.001$).

Необходимо дальнейшее изучение опухолевых депозитов при раке желудка и включение их в систему стадирования TNM в качестве самостоятельного

фактора прогноза.

1.5 Новые иммуногистохимические факторы рака желудка

1.5.1 Клаудины

Изучение эпителиально-мезенхимального перехода представляет особый интерес. Наличие локальной инфильтрации в окружающей опухоль строме и здоровой ткани является пусковым механизмом метастазирования и эпителиально-мезенхимального перехода. Опухолевые клетки приобретают свойства мезенхимальных клеток, обрываются тесные межклеточные контакты, что приводит к потере клеточной полярности, реорганизации клеток и цитоскелета [112]. Среди межклеточных контактов выделяют группу эндогенных белков, – клаудинов (CLDN) – соединяющих актиновый цитоскелет с сигнальными белками [113]. Роль экспрессии CLDN была изучена при различных онкологических заболеваниях [114, 115], включая РЖ. В атласе ракового генома выделен геномно-стабильный (GS) молекулярный подтип рака желудка, который ассоциирован с мутацией в RHOA, *CLDN18-ARHGAP6/ARHGAP26*, CDH1 и диффузным типом по P.Lauren [26, 116].

Слитый ген *CLDN18-ARHGAP* образуется в результате хромосомных перестроек CLDN18 и ARHGAP. Ген ARHGAP кодирует белок ARHGAP26, который относится к семейству белков RHO GTPase, координирующий ремоделирование мембраны клетки. Комплекс *CLDN18-ARHGAP* повреждает белок CLDN18-дикого типа и ингибирует сигнальный путь RHOA, тем самым воздействуя на межклеточные контакты опухолевых клеток, усиливая их миграцию и инвазивные свойства. Частота экспрессии клаудина при раке желудка составляет примерно 29,4% [112, 113].

С точки зрения структуры и функций, клаудины располагаются в апикальной части клеточной мембраны и формируют барьер посредством тесных межклеточных контактов (TJ) и регулируют избирательную проницаемость

электролитов через эпителиальные клетки. Потеря межклеточных контактов приводит к усиленному эпителиально-мезенхимальному переходу и снижению экспрессии клаудинов, создавая дальнейшие предпосылки к миграции и метастазированию опухолевых клеток. CLDN18 является наиболее изученным белком среди клаудинов при раке желудка, высоко экспрессируется в здоровой и опухолевой тканях желудка [117]. Белок CLDN18 имеет два подтипа: CLDN18.1, который чаще встречается при раке легкого и CLDN18.2, который чаще встречается при раке желудка, поджелудочной железы, пищевода и раке легкого [112, 118]. Впервые 2 изоформа CLDN18 была описана в 2001 году Niimi и соавт., где указано тесное взаимодействие между CLDN18 и эпителиальными клетками желудка и их влияние на проницаемость для ионов Na^+ и H^+ [119]. Изучено, что при кишечной метаплазии (каскад Correa) происходит снижение регуляции CLDN18, итогом которого является рак желудка. Интересно отметить, что в зависимости от уровня экспрессии CLDN18 при раке желудка отмечаются различные биологические свойства самой опухоли. Существуют исследования, в которых изучалась экспрессия клаудинов и клинико-морфологические характеристики пациентов раком желудка.

Sanada и соавт. подтвердили влияние низкого уровня экспрессии CLDN18 на выживаемость у 65 больных диссеминированным раком желудка [120]. Выживаемость в группе низкой экспрессии CLDN была достоверно хуже ($p=0.0346$).

В исследовании Pellino и соавт. было продемонстрировано, что экспрессия CLDN18.2 была достоверно ассоциирована с III-IV стадией заболевания ($p=0.003$), перитонеальной диссеминацией ($p<0.001$), EBV-инфекцией ($p=0.002$) и низкой частотой метастазирования в печени ($p=0.013$) у больных диссеминированным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода [121]. Достоверного влияния экспрессии CLDN на выживание выявлено не было.

В исследовании Jun и соавт. выявили, что низкий уровень экспрессии CLDN18 (5-летняя выживаемость 64,8%) достоверно влиял на выживаемость у 134 пациентов с аденокарциномой желудка. Экспрессия данных клаудинов

являлась независимым фактором прогноза ($p=0.029$ и $p=0.005$, соответственно) [122].

Zhang и соавт. провели мета-анализ, в котором сравнивались клинико-морфологические характеристики и анализ выживаемости у пациентов с *CLDN-ARHGAP-позитивным* и *CLDN-ARHGAP-негативным* раком желудка [123]. В исследование было включено 1908 пациентов, из которых 151 пациент (7,9%) были позитивны в отношении *CLDN-ARHGAP*. В группе пациентов с *CLDN-ARHGAP* выявлена достоверная корреляция с большей частотой метастазирования в лимфатические узлы (OR: 3.41, 95% ДИ 2.00–5.82, $p < 0.001$), стадией (OR: 3.07, 95% ДИ 1.56–6.05, $p = 0.001$), а также ассоциирован с диффузным раком желудка по P.Lauren в сравнении с кишечным типом (13,3%, 151/1,138 vs. 1,8%, 8/442; $p < 0.001$) и молодым возрастом пациентов ($p=0.03$). Анализ выживаемости показал, что пациенты *CLDN-ARHGAP-позитивные* имеют достоверно более неблагоприятные отдаленные результаты (OR 2.03, 95% ДИ 1.26–3.26, $p < 0.01$). Многофакторный анализ показал, что *CLDN-ARHGAP* является независимым фактором прогноза (OR: 1.365, 95% ДИ 1.031–1.809, $p = 0.030$).

Мета-анализ, в котором была изучена корреляция между клинико-морфологическими характеристиками и выживаемостью при раке желудка и экспрессией CLDN 18.2, не показал достоверных различий [124].

На сегодняшний день активно изучается новое химерное моноклональное антитело, направленное на лечение рака желудка, экспрессирующее CLDN18.2 – золбетуксимаб (IMAB362). Данный препарат связывает CLDN18.2 на поверхности опухолевых клеток и инициирует антитело-зависимую цитотоксичность. Эффект комбинации золбетуксимаба с химиотерапией доказан у пациентов с диссеминированным раком желудка и экспрессией клаудина не менее 70% в исследовании FAST в сравнении с группой пациентов, получавших только химиотерапию (общая выживаемость 13.2 против 8.4 месяцев; OR 0.51, 95% ДИ 0.36–0.73, $p = 0.0001$) [125]. В исследовании SPOTLIGHT применение золбетуксимаба с химиотерапией также достоверно улучшали отдаленные результаты пациентов (OR 0.75, 95% ДИ 0.60–0.94; $p=0.0066$) [126].

1.5.2 RhoA

RhoA (Ras homologous A) является белком семейства гуанозинтрифосфатов (ГТФаз), которые играют важную роль в канцерогенезе и принимают участие в организации актинового цитоскелета, клеточной пролиферации, миграции, полярности и инвазии [127]. Также он участвует в регуляции RhoA/ROCK сигнального пути, гиперактивация которого приводит к более агрессивному течению опухолевого заболевания, инвазии и метастазированию. В атласе ракового генома выделен геномно-стабильный молекулярный подтип рака желудка, который в 30% случаев ассоциирован с мутацией в RhoA и диффузным типом по P.Lauren. Пациенты с диффузным раком в 25% случаев отнесены к геномно-стабильному молекулярному подтипу РЖ, в то время как при кишечном типе рака желудка случаи мутации в RhoA на сегодняшний день не описаны [116]. Мутация в RhoA приводит к устойчивости клеток к апоптозу и последующей дедифференцировке. Участие RhoA в эпителиально-мезенхимальном переходе (EMT) ассоциировано с высоким риском прогрессирования, низкой дифференцировкой опухоли и резистентностью к химиотерапии, в особенности, к классам препаратов платины и таксанов.

Nam и соавт. провели мета-анализ, в котором было изучено влияние уровня экспрессии RhoA на клинические особенности у больных раком желудка [128]. В мета-анализ были включены 1389 пациентов, из которых 735 были RhoA-позитивны и 654 RhoA-негативны. Уровень экспрессии RhoA был исследован иммуногистохимическим методом. RhoA-позитивные пациенты были ассоциированы с запущенной стадией опухолевого процесса (OR=1.37; 95% ДИ=1.06–1.77; p=0.02) и низкой дифференцировкой опухоли в сравнении с умеренно- и высокодифференцированными опухолями (OR= 1.65; 95% ДИ = 1.07–2.56; p=0.02). Достоверной корреляции между высокой экспрессией RhoA и диффузным раком желудка в данном исследовании отмечено не было (OR= 0.44; 95% ДИ = 0.18–1.07; p=0.07).

Ushiku и соавт. провели ретроспективный анализ 87 пациентов с

диффузным раком желудка [129]. У 22 пациентов выявлена мутация в RhoA. Задачей исследования было изучить клинико-морфологические особенности в обеих группах. Исследование мутации RhoA была выполнена методом полного экзомного секвенирования или глубокого таргетного секвенирования. Распространенный диффузный рак желудка с мутацией в RhoA был ассоциирован с Borrmann 3 (81%), с дискогезивной морфологической формой рака и менее инвазивным типом ростом слизистого компонента ($p=0.0482$). Достоверного влияния мутации в гене RhoA на выживаемость выявлено не было.

1.5.3 PTPRM

Как было сказано выше, группа экспертов IGCA представили консенсус, в котором были представлены стандартизованные патогистологические определения и классификация дискогезивных карцином и перстневидноклеточного рака желудка. Перстневидноклеточный рак желудка демонстрирует различные мутационные и клинико-морфологические характеристики, которые отличают его биологические свойства от дискогезивных карцином желудка.

Вае и соавт. провели комплексный патологический обзор дискогезивных карцином и перстневидноклеточного рака желудка, используя классификацию, предложенную IGCA [130]. Был также продемонстрирован транскриптомный анализ с помощью экспрессии мРНК и иммуногистохимического исследования для определения потенциальных биомаркеров дискогезивного рака желудка. Перстневидноклеточный рак желудка был достоверно ассоциирован с ранними формами рака ($p=0.000$), отсутствием пораженных лимфатических узлов ($p=0.001$), более низкой стадией опухолевого процесса и статусом T ($p=0.004$) в сравнении с дискогезивными карциномами и, соответственно, более благоприятным прогнозом. Дискогезивные карциномы были ассоциированы с более глубоким поражением стенки желудка ($p=0.001$), метастазами в лимфатических узлах ($p=0.001$) и более запущенной стадией опухолевого

процесса $p=0.004$) в сравнении с перстневидноклеточным раком и смешанными дискогезивными карциномами. Смешанные дискогезивные карциномы демонстрировали характеристики обоих гистологических компонентов: перстневидноклеточный компонент, ограниченный слизистой оболочкой желудка с инвазивным дискогезивным компонентом или смешанный перстневидноклеточный с дискогезивным компонентом. В смешанных дискогезивных карциномах пропорция перстневидноклеточного компонента не влияла на частоту метастазов в лимфатических узлах или распространенную стадию опухоли ($p=0.543$ и $p=0.642$). Анализ клинико-морфологических характеристик, связанных с гиперэкспрессией RTPRM, продемонстрировал достоверную корреляцию между RTPRM и дискогезивными карциномами и метастазами в лимфатических узлах ($p=0.001$ и $p=0.005$, соответственно).

RTPRM (белковая тирозиновая фосфатаза рецептора типа М) является белком семейства тирозин-фосфатазы, который вовлечен в процессы формирования межклеточных контактов в эпителиальной и опухолевой клетках путем прямого прикрепления к внутриклеточному домену E-кадгерина, регулирует рост, дифференцировку, апоптоз и онкогенную трансформацию путем дефосфорилирования белковых структур в сигнальных путях [131]. Одним из механизмов, посредством которого клетки теряют способность к ингибированию роста, является гидролиз рецепторов межклеточных контактов. Протеолиз RTPRM приводит к выбросу внеклеточного домена и потере межклеточных контактов. Роль данного гена-онкосупрессора, расположенного на хромосоме 18p11.2, была изучена при колоректальном раке, нейроэндокринных раках, раке молочной железы, шейки матки и яичников [132, 133, 134, 135].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных

Нами был проведен ретроспективный анализ результатов лечения у 1567 больных первичным раком желудка, которым в период с января 2005 года по декабрь 2006 года, а также с января 2011 года по декабрь 2018 год, было выполнено радикальное/паллиативное хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии или резекции желудка. Для анализа эффективности комбинированного лечения перстневидноклеточного, диффузного рака желудка дистальной локализации, а также частоты встречаемости клинически-значимых маркеров РЖ были отобраны еще 696 пациентов, которые получали лечение в период 2005- 2023гг. Суммарно в исследование было включено 2263 пациента. Отбор медицинской документации для последующего анализа осуществлялся в архиве НИИ клинической онкологии имени акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России. Клиническая оценка материала базировалась на анализе историй болезни, амбулаторных карт, сбора анамнеза заболевания, клинико-инструментальных и морфологических данных, протоколов операций, выписных эпикризов. Поиск необходимой медицинской документации проводился с использованием кода С16.0-8 в соответствии с классификацией МКБ-10.

Проведен анализ клинико-демографических и морфологических характеристик, таких как пол, возраст, гистологический тип опухоли (согласно морфологической верификации на предоперационном и операционном гистологическом материале), локализация опухоли, ее размеры, глубина опухолевой инвазии, количество пораженных лимфатических коллекторов, наличие отдаленных метастазов (TNM), классификация опухоли по P.Lauren, макроскопическая форма опухоли, лимфо-вазкулярная (LVI) и периневральная инвазии (PNI), край резекции (статус R), дискретные очаги в большом и/или малом сальнике. Морфологические данные операционного материала были

интерпретированы согласно стандартным заключениям патоморфологических исследований, сделанных ведущими морфологами в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Для оценки степени распространенности заболевания применялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и различные методы лучевой диагностики, включая ультразвуковое исследование, рентгенологическое исследование пищевода с барием, в отдельных случаях - компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием. В рассматриваемый исторический период в рутинной клинической практике для диагностики РЖ чаще использовались ЭГДС и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Некоторым пациентам с резектабельным раком желудка при подозрении на диссеминированный опухолевый процесс выполнялась диагностическая лапароскопия с цитологическим исследованием перитонеальных смывов. При необходимости, выполнялось гистологическое исследование очагов по брюшине, подозрительных на метастатическую природу.

Изучены и проанализированы непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения. Сбор информации по выживаемости пациентов осуществлялся с помощью архива электронной медицинской документации, а также с помощью Реестра Наследственных Дел (ФНП). При анализе отдаленных результатов общей выживаемостью (ОВ) считался период времени от начала лечения до смерти по любой причине или до последнего наблюдения. Окончательная оценка отдаленных результатов была завершена в декабре 2024 года. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика 1567 пациентов РЖ

Характеристики	Количество пациентов	
	n=1567	%
Возраст, медиана (min-max), годы	54,5 (22-87)	

Продолжение таблицы 1

до 55 лет	432	27,6
55 лет и старше	1135	72,4
Пол		
Мужской	928	59,2
Женский	639	40,8
Локализация опухоли желудка		
Нижняя треть	404	25,8
Средняя треть	356	22,7
Верхняя треть	288	15,4
Субтотальное поражение	391	24,9
Тотальное поражение	128	8,2
Глубина опухолевой инвазии (pT)		
T1a	99	6,3
T1b	140	8,9
T2	216	13,8
T3	749	47,8
T4a	232	14,8
T4b	131	8,4
Количество исследованных лимфатических узлов	23932	
Статус пораженных лимфатических узлов (pN)		
pN0	699	44,6
pN1	267	17,3
pN2	286	18,3
pN3a	233	14,9
pN3b	82	5,2
Размеры опухоли		
до 5 см.	718	45,8
5 см. и более	849	54,2
Макроскопическая форма		
0-1	51	3,3
0-2	89	5,7
0-3	99	6,3
I	83	5,3
II	377	24,1
III	797	50,9
IV	71	4,5
Стадия опухолевого процесса (pTNM 8)		
I	360	22,9
II	515	32,9

III	513	32,8
IV	179	11,4
Гистологическая форма (ВОЗ 2019)		
Высокодифференцированная аденокарцинома	121	7,7
Умереннодифференцированная аденокарцинома	304	19,4
Низкодифференцированная аденокарцинома	346	22,1
Низкодифференцированная аденокарцинома с ПКК	225	14,4
Дискогезивная карцинома	3	0,3
Перстневидноклеточный рак	262	16,7
Муцинозная аденокарцинома	36	2,3
Смешанная аденокарцинома	189	12,1
Аденокарцинома (БДУ)	81	5,2
Тип опухоли по P. Lauren		
Кишечный	774	49,4
Диффузный	597	38,1
Смешанный	130	8,3
Неопределенный	66	4,2
Степень злокачественности опухоли		
Низкая (Low grade)	458	29,2
Высокая (High grade)	1109	70,8
Лимфоваскулярная инвазия		
Есть	355	22,6
Нет	1212	77,4
Периневральная инвазия		
Есть	205	13,1
Нет	1362	86,9
Опухолевые депозиты в сальниках		
Есть	75	4,8
Нет	1492	95,2
Край резекции		
R0	1468	93,6
R+	100	6,4
Первично-отдаленные метастазы		
Печень	178/1567	12,9
Брюшины	23	75,8
Яичники	135	2,8
Лимфоузлы	5	6,3
Множественные	11	2,2
	4	

2.2 Дизайн исследования

В исследование было включено 1567 пациентов, у которых был проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов, а также изучены морфологические факторы рака желудка, основанные на стандартном микроскопическом исследовании операционного материала в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В последующем пациенты были разделены на группы в зависимости от гистологического подтипа опухоли. Анализ по каждой из групп пациентов будет рассмотрен в отдельной подглаве диссертации.

На основании ретроспективных данных для более объективного анализа клиничко-морфологических характеристик и оценки отдаленных результатов все пациенты (n=1567) были разделены на 6 групп с учетом гистологической формы рака желудка (Классификация опухолей пищеварительной системы ВОЗ (2019)). В первую группу вошли пациенты с высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой, что составило 27,2% (425/1567); во вторую – низкодифференцированная аденокарцинома без или с перстневидноклеточным компонентом и дискогезивные карциномы – 36,7% (575/1567); в третью – перстневидноклеточный рак – 16,7% (261/1567); в четвертую – аденокарцинома БДУ (недифференцированный рак или аденокарцинома разной степени дифференцировки) – 5,2% (81/1567); в пятую – смешанная аденокарцинома – 12,1% (189/1567); в шестую – муцинозная аденокарцинома – 2,3% (36/1567).

2.3 Методы морфологического исследования операционного материала

Для изучения новых гистологических и иммуногистохимических факторов прогноза выполнен пересмотр гистологических препаратов операционного материала РЖ 315 пациентов за период с 2015 по 2018 годы. Вырезка морфологического материала проводилась согласно стандартным операционным процедурам патологоанатомического отделения, основанным на рекомендациях

международных профессиональных сообществ. Гистологические препараты были изготовлены по стандартной методике с использованием автоматизированных платформ, окрашены гематоксилин-эозином. Морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования были проведены в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В ходе исследования было выполнено уточнение гистологического типа опухоли, типа опухоли по P. Lauren, степени злокачественности, наличия перинеуральной инвазии, наличия сосудистой инвазии, статуса краев резекции желудка, доли каждого компонента в карциномах смешанного строения (с индивидуальным указанием глубины инвазии каждого), долевого соотношения компонентов в регионарных и отдаленных метастазах (микрочелюстках) карцином смешанного строения, доли перстневидноклеточного компонента в первичной опухоли (с индивидуальным указанием глубины инвазии), доли стромальных опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ), выраженности опухолевого почкования (tumor budding) и низкодифференцированных кластеров (poorly differentiated clusters), распределения клеточности карциномы, типа внутриопухолевой стромы и типа стромы по фронту инвазии карциномы (метод Ueno в модификации), соотношения опухоли и стромы (метод van Pelt), дискретного поражения жировой клетчатки сальников (выявление опухолевых депозитов).

При пересмотре архивных микропрепаратов выполнена реклассификация гистологического типа РЖ в соответствие с номенклатурой последней Классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ (2019), а также уточнен тип карциномы по классификации P. Lauren [6]. Используемая в предыдущие годы трех- и четырехступенчатая система гистологической градации опухоли (G1-G4) была конвертирована в бинарную систему (low grade / high grade) в соответствие с последней Классификацией ВОЗ (2019).

Перинеуральную инвазию (ПНИ) констатировали при выявлении прямого контакта клеток первичного рака с внутриорганным нервом. Дальнейшее субтипирование ПНИ не проводилось.

Лимфоваскулярную инвазию (ЛВИ) констатировали при выявлении отдельных клеток или клеточных кластеров РЖ в просвете венозных сосудов разного калибра и мелких сосудов капиллярного типа (опухолевые эмболы). Дальнейшее субтипирование ЛВИ проводилось в зависимости от численности выявленных эмболов: не более 2 эмболов в одном кусочке первичной опухоли – «единичные эмболы», ≥ 3 эмболов в одном кусочке - «множественные эмболы». Для карцином смешанного строения дополнительно указывался компонент, сформировавший эмболы. Субтипирование ЛВИ по поражению сосудов кровеносного или лимфатического типов не проводилось.

Статус краев резекции желудка (проксимальный и дистальный края) соответствовал R0 при отсутствии клеток инвазивного рака по линиям резекции, R1 – при выявлении микроскопических очагов роста инвазивного рака.

В случае выявления карцином смешанного строения, т.е. состоящих не менее чем из двух самостоятельных гистологических типов РЖ, в них выполнялся полуколичественный расчет доли каждого из компонентов (с индивидуальным указанием глубины инвазии каждого компонента). Расчет долей осуществлялся путем вычисления среднего арифметического показателя доли каждого компонента (%) с учетом всех микропрепаратов, содержащих первичную опухоль. В свою очередь, доля перстневидноклеточного компонента рассчитывалась путем полуколичественного подсчета количества перстневидных клеток относительно общего количества клеток рака с дискогезивным (диффузным) типом роста, варьируя 0 до 100%. В случае выявления в слизистых озерах муцинозной аденокарциномы свободно флоттирующих перстневидных клеток (при отсутствии у них диффузного роста) последние не включались в оценку доли перстневидноклеточного рака.

Долевое соотношение различных компонентов смешанной аденокарциномы в регионарных и отдаленных метастазах, а также микрометастазах отражалась с указанием сохранности или изменения объема того или иного компонента в сравнении с первичной опухолью (без расчета среднего арифметического). Микрометастазами в регионарных лимфатических узлах обозначались очаги

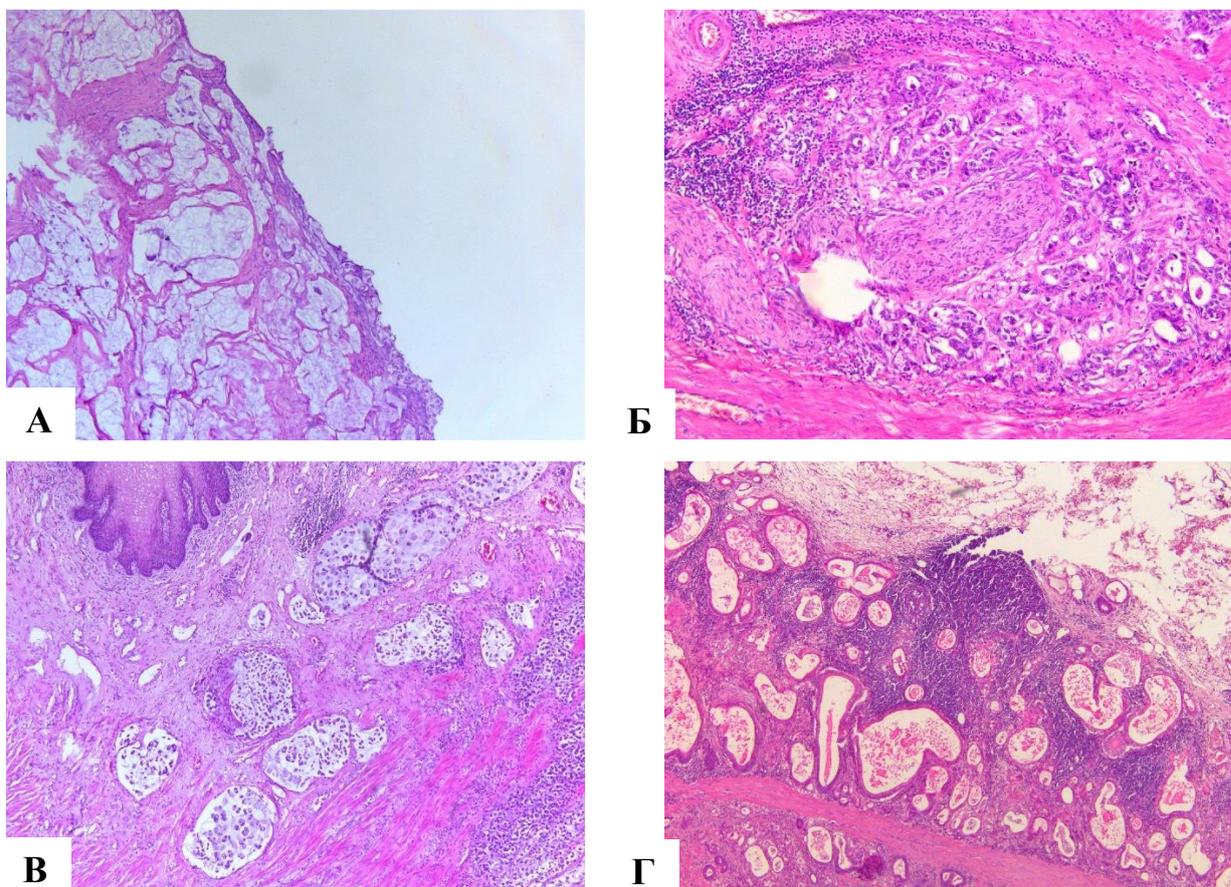
роста рака в наибольшем измерении 0,2-2,0 мм.

Выраженность опухолевого почкования (tumor budding) проводилась согласно методике International Tumor Budding Consensus Conference (2016), предложенной для колоректальной аденокарциномы и выражалась в абсолютном количестве кластеров из 1-4 клеток РЖ в одном поле зрения при увеличении $\times 200$, обнаруженных в наиболее глубокой части инвазивного фронта опухоли [49]. При наличии участков с различными значениями данного показателя выбиралось поле зрения с максимальным значением.

Подсчет числа низкодифференцированных кластеров (poorly differentiated clusters) осуществлялся при увеличении $\times 200$ в одном поле зрения, где подсчитывалось число клеточных комплексов рака из ≥ 5 клеток без железистого просвета [136].

Оценка тумор-инфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ) проводилась в строме инвазивной части первичной опухоли в соответствии с рекомендациями Рабочей группы по изучению ТИЛ в инвазивном раке молочной железы [81] и выражалась в процентах, отражая долю стромы РЖ, занятую лимфоидным инфильтратом. В случае наличия нескольких микропрепаратов, содержащих первичную опухоль, для оценки ТИЛ выбирался только один из них с максимальной лимфоидной инфильтрацией. ИГХ исследование ТИЛ не проводилось.

Характеристика клеточности инвазивной карциномы носила бинарное деление на равномерную (на всем протяжении инвазивной части РЖ концентрация клеток в полях зрения микроскопа практически не меняется) и снижающую (концентрация клеток РЖ в более глубоких слоях стенки заметно снижается). Морфологические факторы прогноза инвазивного рака желудка представлены на рисунке 1.

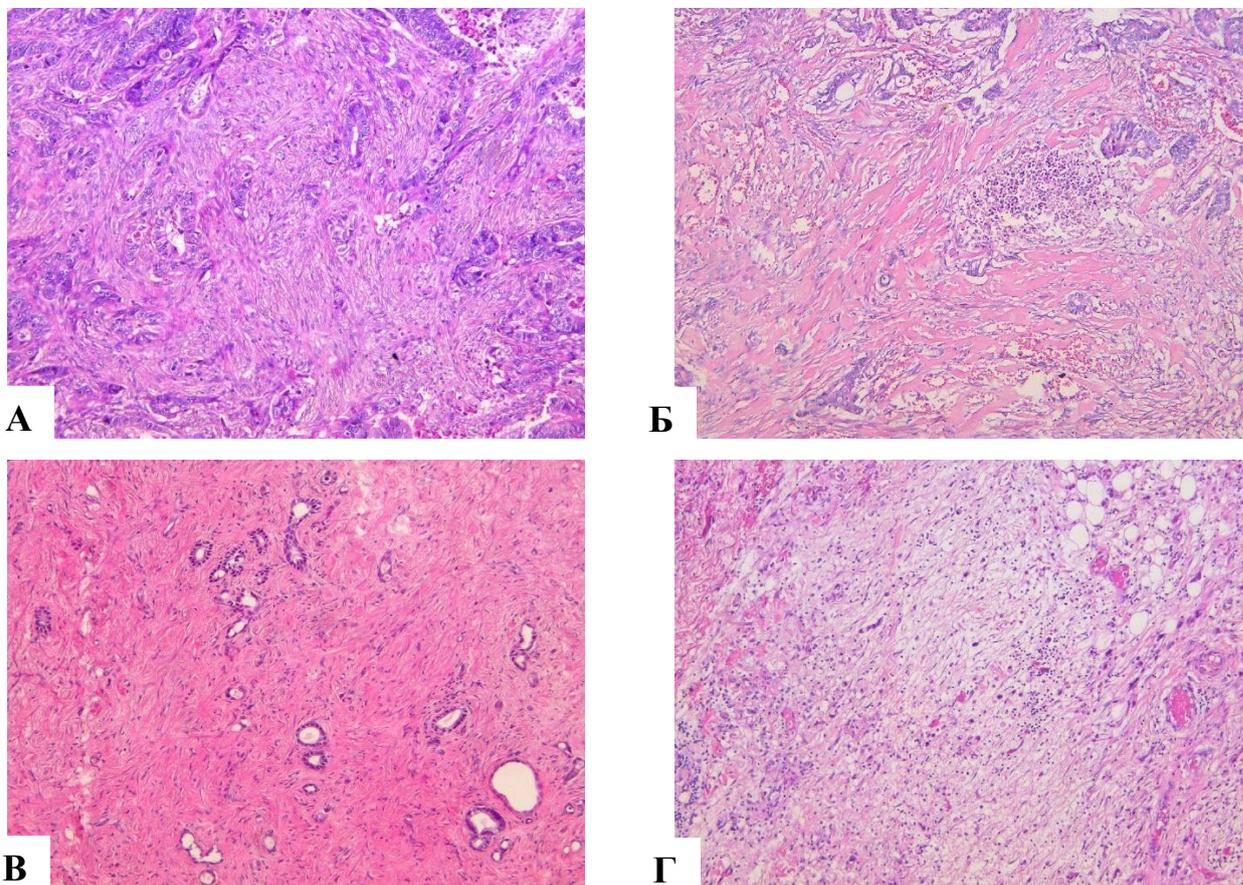


- А – распространение муцинозной аденокарциномы на серозную оболочку. Гематоксин-эозин, x100. Б – периневральная инвазия. Гематоксин-эозин, x100.
 В – множественные сосудистые эмболы перстневидноклеточного рака. Гематоксин-эозин, x50.
 Г – высокое содержание ТИЛ в тубулярной аденокарциноме желудка. Гематоксин-эозин, x50.

Рисунок 1 - Морфологические факторы прогноза инвазивного рака желудка

Для оценки типа стромы РЖ был использован метод Ueno, разработанный для колоректального рака [136]. Согласно методу Ueno, строма в самой глубокой внеорганической части фронта инвазии рака может быть отнесена к одной из трех разновидностей: *незрелая строма* – отличается наличием миксоидных участков, занимающих более одного поля зрения при увеличении x400, клеточность может быть вариабельной; *промежуточная строма* – гипоклеточный матрикс с типичным наличием грубого келоидного коллагена, при этом допустимы миксоидные изменения матрикса; *зрелая строма* – сформированная в пучки

мелковолокнистая коллагеновая строма без миксоидных изменений или келоидных волокон, фибробласты непролиферирующие. Разновидности стромального компонента представлены на рисунке 2.



А – фиброзная строма аденокарциномы желудка, отличается мелковолокнистым коллагеном. Гематоксин-эозин, х100.

Б – келоидная строма аденокарциномы желудка, для которой типично наличие крупных келоидных волокон ярко эозинофильной окраски. Гематоксин-эозин, х100.

В – склерозная строма аденокарциномы желудка, отличающаяся укрупнением и повышенной плотностью волокон коллагена. Гематоксин-эозин, х100.

Г – миксоидная строма дискогезивного рака с заметной разреженностью волокон за счет высокого содержания гликозаминогликанов в матриксе. Гематоксин-эозин, х100.

Рисунок 2 - Разновидности стромы инвазивного рака желудка

Ввиду того что данная методика применима только для карцином, вышедших за пределы стенки органа (pT3), а также учитывая разнообразие типов стромы РЖ, не покрываемое классификацией Ueno, и возможное наличие в одной опухоли сразу нескольких типов, нами было принято решение о модификации

данного метода. В связи с этим, количество типов стромы было расширено за счет добавления еще одной часто встречающейся разновидности стромы инвазивного РЖ, которую мы обозначили как *склерозную* ввиду того, что она представлена компактно лежащими укрупненными волокнами коллагена, без миксоидных изменений или келоидных волокон. Оценка типа стромы выполнялась не только на глубокой границе инвазии опухоли, но и в основном объеме инвазивной опухоли. При наличии нескольких типов стромы в опухоли в расчет принимался только доминирующий.

Расчет соотношения опухоли и стромы в РЖ проводился согласно методу van Pelt, предложенному для колоректального рака [137]. При увеличении $\times 50$ в зоне максимально глубокой инвазии РЖ выбирались участки с наибольшим объемом стромы и наличием комплексов рака со всех четырех сторон, затем при $\times 100$ оценивается доля стромы в данном участке с 5%-м шагом (вместо 10%-го шага для колоректального рака).

Опухолевыми депозитами (pM1), обнаруженными в клетчатке сальников, считались не имеющие прямой связи с первичной опухолью дискретные очаги роста рака в перитуморальной жировой клетчатке или прилежащем связочном аппарате с наличием «дренажной зоны» с основной опухолевой тканью, не содержащие признаков ЛВИ или ПНИ.

2.4 Иммуногистохимическое исследование операционного материала

При иммуногистохимическом исследовании в клетках РЖ диффузного, кишечного и смешанного типов (по Лаурену) была проведена оценка экспрессии Claudin18.2, RHOA, а также тирозиновой протеинфосфатазы рецептор типа М (PTPRM). Для проведения исследования были использованы концентраты следующих клонов антител: анти-Claudin-18 (EPR19202, Abcam), анти-RhoA (1B12, Abcam) и анти-PTPRM (polyclonal, Abcam).

С парафиновых блоков с тканевыми образцами, изготовленными по стандартной методике, на микротоме делали срезы толщиной 2-3 мкм (в

соответствии с рекомендациями производителя антител), которые затем фиксировали на полилизиновых (высокоадгезивных) стеклах. После проведения демаскировки антигенов и промывки стекол выполнялось их окрашивание в автостейнере Ventana Ultra согласно протоколу, рекомендованному производителем реактивов.

В связи с отсутствием валидированной методики исследования данных маркеров для оценки их экспрессии использовались следующие полуколичественные шкалы: 1 – подсчет доли (%) окрашенных клеток инвазивного рака независимо от интенсивности окраски; 2 – гистологическая шкала (H-score), сочетающая долю окрашенных клеток (%), умноженную на интенсивность окраски (слабое окрашивание (1 балл), умеренное окрашивание (2 балла), сильное окрашивание (3 балла)), итоговый показатель H-score варьировал в диапазоне от 0 до 300. В зависимости от распространенности экспрессия каждого маркера была разделена на очаговую (окрашено не более 1-25% клеток) и мозаичную или диффузную (окрашено 26-100% клеток).

В случае неоднородного окрашивания опухоли дополнительно была отмечена преимущественная локализация окрашенных клеток: люминальная треть РЖ (поверхностные участки опухоли со стороны просвета желудка), глубокая треть РЖ (самые глубокие отделы инвазивной опухоли), средняя треть (промежуточное положение в толще опухоли).

Экспрессия RhoA считалась положительной при окрашивании цитоплазмы 1% и более опухолевых клеток. Внутренним позитивным контролем служило окрашивание цитоплазмы лимфоцитов, эндотелия сосудов, нервных волокон, экзокринных клеток слизистой оболочки желудка.

Экспрессия Claudin18.2 считалась положительной при окрашивании мембран и/или цитоплазмы 1% и более опухолевых клеток. Внутренним позитивным контролем служило окрашивание мембраны экзокринных клеток слизистой оболочки желудка.

Экспрессия RTPRM считалась положительной при окрашивании цитоплазмы 1% и более опухолевых клеток. Внутренним позитивным контролем

служило окрашивание цитоплазмы экзокринных клеток слизистой оболочки желудка.

Положительный HER2 статус опухоли должен был быть подтвержден ИГХ методом (3+), при ИГХ 2+, наличие амплификации HER2, подтвержденное FISH тестом (Hercept Test (DAKO) kit).

Микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) определялась методом ПЦР в образцах ДНК, выделенных из срезов опухолевой ткани, с использованием панели из пяти мононуклеотидных маркеров (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27), ассоциированных со структурно-функциональными нарушениями системы репарации неспаренных оснований ДНК, с последующим проведением фрагментного анализа на платформе Beckman Coulter GenomeLab фенотипам: при отсутствии нестабильности по всем маркерам опухоль относилась к микросателлитно стабильному фенотипу (MSS). Наличие нестабильности по двум и более из исследуемых маркеров оценивалось как высоко генетически нестабильный фенотип опухоли (MSI). У другой части пациентов после 2022 года, которые были включены в анализ частоты встречаемости опухолевых маркеров РЖ, при определении статуса MSI использовался иммуногистохимический метод (ИГХ) для определения экспрессии белков MMR, в частности hMLH1, hPMS2, hMSH2 и hMSH6.

Определение экспрессии PD-L1 проводилось на парафиновых срезах из опухолевых блоков на иммуногистостейнере Dako EnVision Flex, оценка результатов исследования проведена в соответствии с рекомендациями производителя тест-системы с использованием клона антител–22C3 pharmDx (Dako). Положительной считалась оценка Combined Positive Score (CPS) не менее 1 в опухолевых и/или иммунных клетках.

2.5 Вид хирургического лечения

Объем оперативного вмешательства определялся распространенностью и стадией опухолевого процесса, локализацией, размерами и морфологическими

характеристиками опухоли, наличием или отсутствием поражения регионарных лимфоузлов, возрастом и общим состоянием пациента, степенью выраженности сопутствующей патологии (Таблицы 2-3).

Таблица 2 – Виды хирургического вмешательства и показания к ним

Вид вмешательства	Показания
Дистальная субтотальная резекция желудка	Ранний рак антрального отдела и нижней трети тела желудка; рак антрального отдела тип Borrmann I, II, III без инвазии серозной оболочки и распространении опухоли не выше угла желудка
Проксимальная субтотальная резекция желудка	Ранний рак кардиального и субкардиального отделов желудка; поражении кардиального отдела желудка опухолью типа Borrmann I и Borrmann II не более 4 см в наибольшем измерении, без инвазии серозной оболочки.
Гастрэктомия	В остальных случаях операцией выбора является гастрэктомия. Диффузно-инфильтративный (Borrmann IV) и мультицентрический рак желудка, независимо от локализации, размеров и глубины инвазии опухоли, являются абсолютными показаниями к гастрэктомии
Операция Льюиса	Рак кардио-эзофагеального перехода I или II типа по классификации Siewert

Таблица 3 – Выполненные хирургические вмешательства у 1567 пациентов

Вид вмешательства	Количество (n=1567)	%
Дистальная субтотальная резекция желудка	417	26,5
Проксимальная субтотальная резекция желудка	159	10,1
Гастрэктомия	973	62,1
Операция Льюиса	18	1,2

2.6 Методы статистического анализа данных

Статистический анализ, расчеты и построение графиков проводились с использованием программного обеспечения Microsoft Excel, RStudio (Version 2023.03.0+386, Posit Software, PBC) и программного пакета STATISTICA 10.

(StatSoft Inc., США). Были рассчитаны средние значение показателей и медиана выживаемости. С целью выявления наиболее значимых переменных проводился однофакторный анализ прогностической значимости с учетом основных клинико-морфологических данных и показателей общей выживаемости пациентов. Также проведен анализ факторов, влияющих на отделенные результаты.

Общую выживаемость оценивалась от даты оперативного вмешательства до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины от любой причины. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана-Мейера, сравнение выживаемости в группах с применением метода Gehan's Wilcoxon и Log-Rank теста. Статистически значимым считалось различие при уровне $p < 0,05$. Достоверность различий между независимыми выборками определялась с помощью критерия Mann-Whitney (U-test). Для сравнения непараметрических данных в группах малой численности использовался двусторонний точный критерий Фишера или критерий χ^2 -квадрат Пирсона.

Одно- и многофакторный анализ между зависимой переменной и потенциальными предикторами (для оценки независимого влияния факторов риска на скорость наступления изучаемого события за изучаемый промежуток времени) проводился с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков (регрессии) Кокса.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Отдаленные результаты хирургического лечения и клинко-морфологические особенности перстневидноклеточного рака

3.1.1 Отдаленные результаты хирургического лечения перстневидноклеточного рака

В нашем исследовании большее внимание было уделено анализу перстневидноклеточного рака, так как на выбранный исторический период лечения понятие «дискогезивные карциномы» не было общепринятой в заключениях патоморфологических исследований операционного материала, и все дискогезивные карциномы в основном были представлены перстневидноклеточным раком с различным содержанием перстневидных клеток. Так как перстневидноклеточный рак составляет значительную часть дискогезивных карцином, мы с уверенностью смогли проанализировать именно перстневидноклеточный рак желудка.

Отдаленные результаты хирургического лечения изучены у 262 больных перстневидноклеточным раком, оперированных в объеме радикальной или паллиативной гастрэктомии или резекции желудка в период с января 2005г. по декабрь 2006г., с января 2011г. по декабрь 2018г. (Рисунок 3).

Учитывая превалирование данной гистологической формы рака желудка у женщин, нами изучена выживаемость при перстневидноклеточном раке в зависимости от пола больных (Таблица 4). Статистически значимые различия в выживаемости пациентов с перстневидноклеточным раком в зависимости от пола получены не были, однако по кривой выживаемости можно предположить, что женщины живут несколько лучше мужчин ($\chi^2=0.839$; $p=0.36$). Медиана ОВ, 3- и 5-летняя выживаемость составили у женщин 41,0 (95% ДИ: 35-63) месяц, 53,9% и 41,3%, у мужчин – 36,0 (95% ДИ: 27-66) месяцев, 49,5% и 42,1%, соответственно. При сравнении стадий опухолевого процесса среди мужчин и женщин

достоверных различий выявлено не было ($p=0.799$). Однако, у женщин немного чаще встречается I стадия (21,4 против 19,6%), а у мужчин - IV (18,0% против 13,6%).

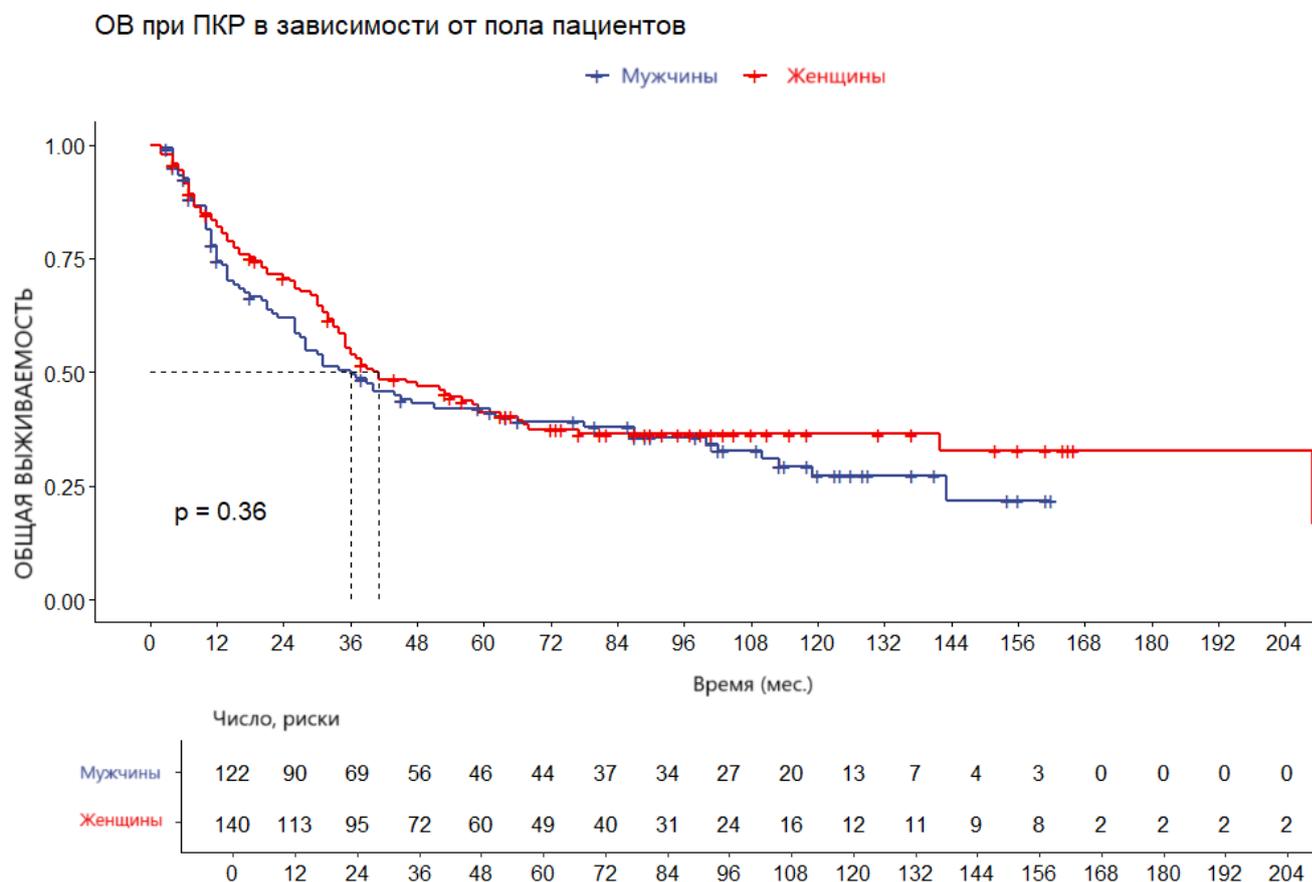


Рисунок 3 - Общая выживаемость в группе ПКР в зависимости от пола пациентов

Таблица 4 - Распределение стадий перстневидноклеточного рака желудка у мужчин и женщин

Пол	Стадия				Всего
	I	II	III	IV	
мужчины	24 (19,6%)	38 (31,1%)	38 (31,1%)	22 (18,0%)	122
женщины	30 (21,4%)	45 (32,1%)	46 (32,9%)	19 (13,6%)	140
Всего:	54	86	89	33	262

Как утверждают многие авторы, РЖ протекает более злокачественно у

молодых пациентов, чем у лиц пожилого возраста. Если условно поделить возраст пациентов с границей в 55 лет, то выявляются достоверные различия выживаемости ($\chi^2=5.789$; $p=0.016$). Медиана ОВ, 3- и 5-летняя выживаемость составили у оперированных в возрасте до 55 лет – 59,0 (95% ДИ: 38-142) месяцев, 59,3% и 49,1%, в возрасте старше 55 лет – 32,0 (95% ДИ: 26-41) месяца, 46,5% и 36,3% (Рисунок 4, Таблица 5).

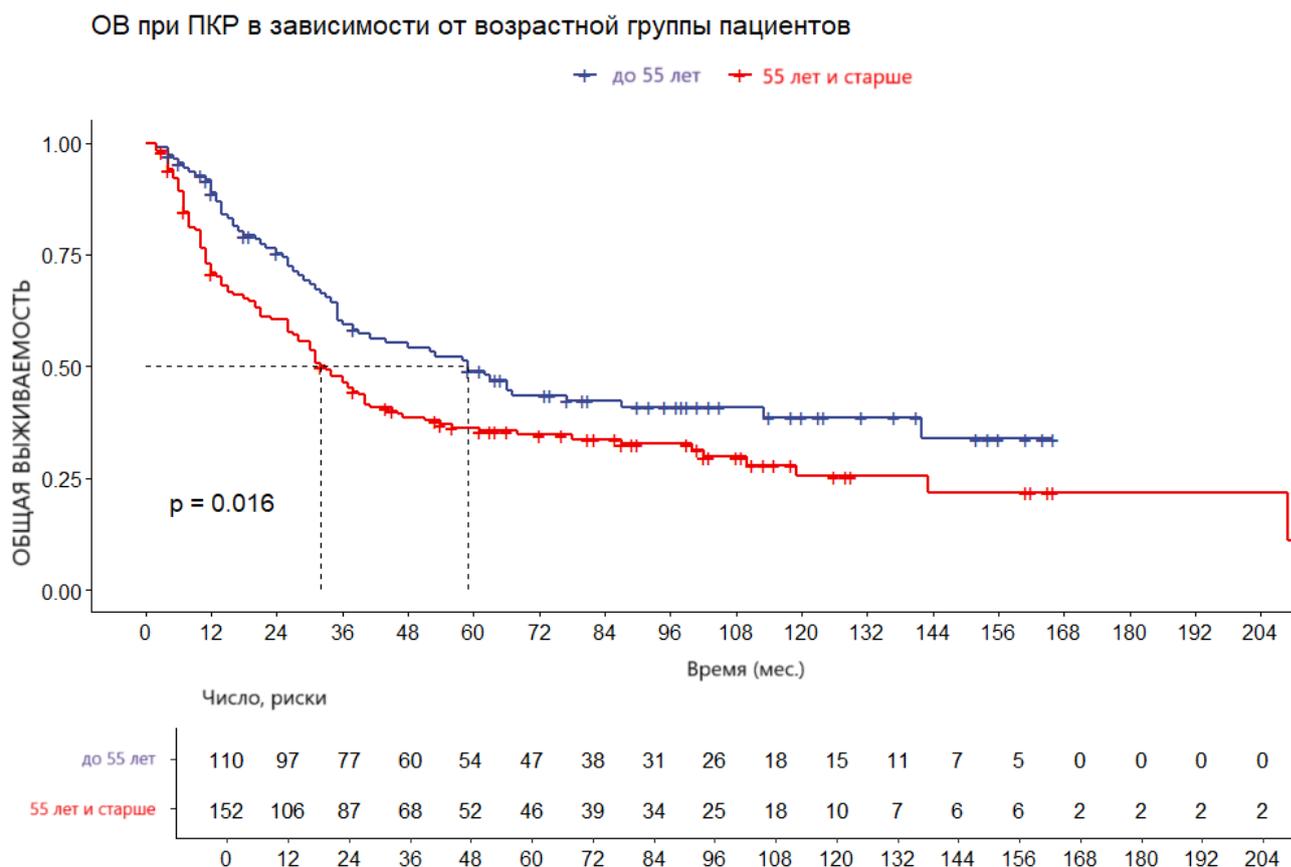


Рисунок 4 - Общая выживаемость в группе ПКР в зависимости от возрастной группы

Таблица 5 - Распределение стадий перстневидноклеточного рака желудка в различных возрастных группах

Пол	Стадия				Всего
	I	II	III	IV	
<55 лет	24 (21,8%)	32 (29,1%)	42 (38,2%)	12 (10,9%)	110
>55 лет	30 (19,7%)	54 (35,5%)	47 (30,9%)	21 (13,9%)	152
Всего:	54	86	89	33	262

Выживаемость больных перстневидноклеточным раком желудка достоверно зависела от глубины инвазии опухоли в стенку желудка ($\chi^2=44.844$; $p<0.0001$) (Рисунок 5).

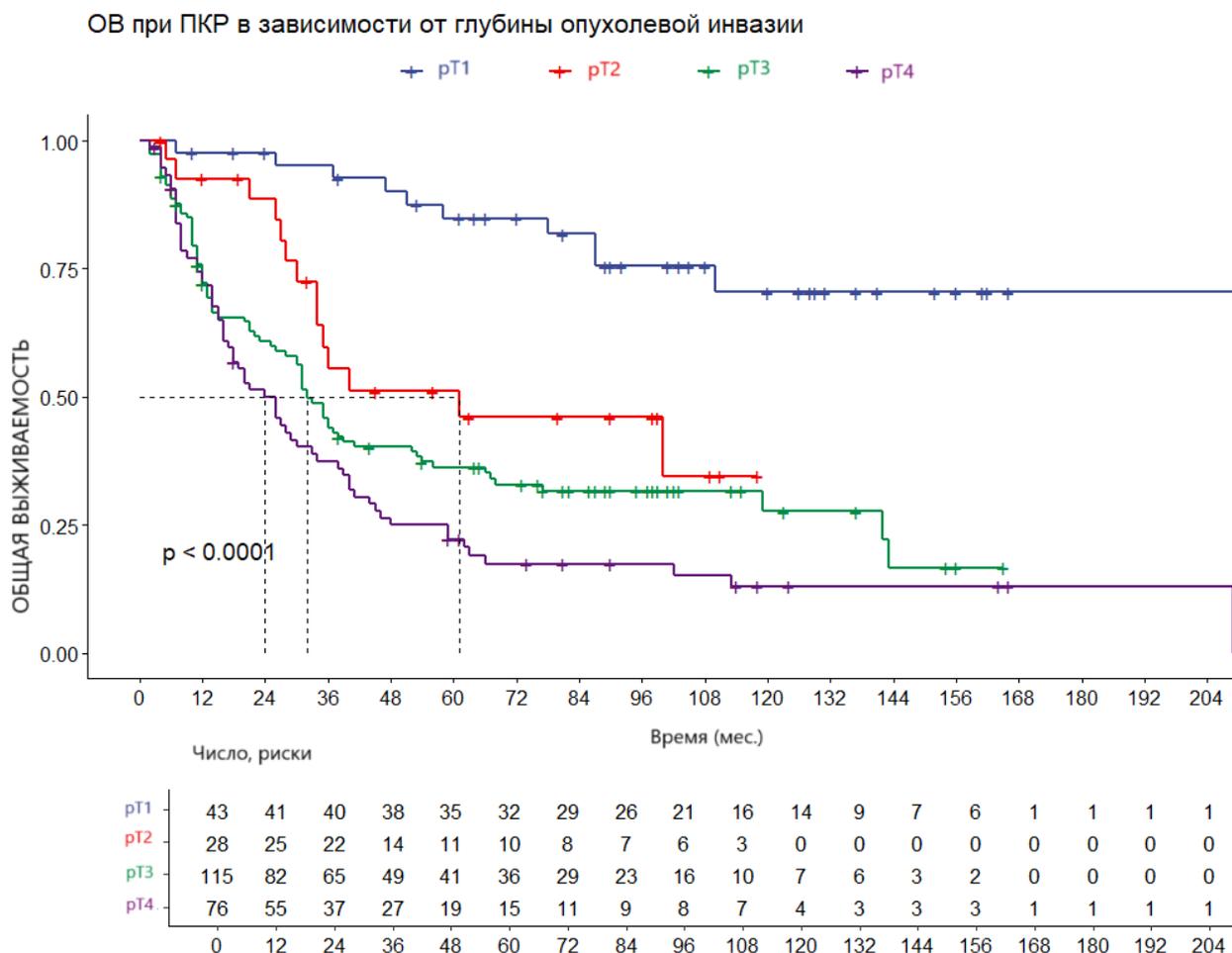


Рисунок 5 - Общая выживаемость в группе ПКР в зависимости от глубины опухолевой инвазии

3-х и 5-летняя выживаемость составили при опухоли T1 – 95,2% и 84,9%, при T2 – 55,4% и 51,2%, при T3 – 44,0% и 36,3%, при T4 – 37,5% и 22,2%, соответственно. Обращает на себя внимание значительное ухудшение показателей выживаемости в случаях прорастания опухолью глубже слизистой оболочки.

Выживаемость при перстневидноклеточном раке желудка в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов изучена у 221 больных, которым была выполнена гастрэктомия или резекция желудка при отсутствии отдаленных

метастазов (Рисунок 6).

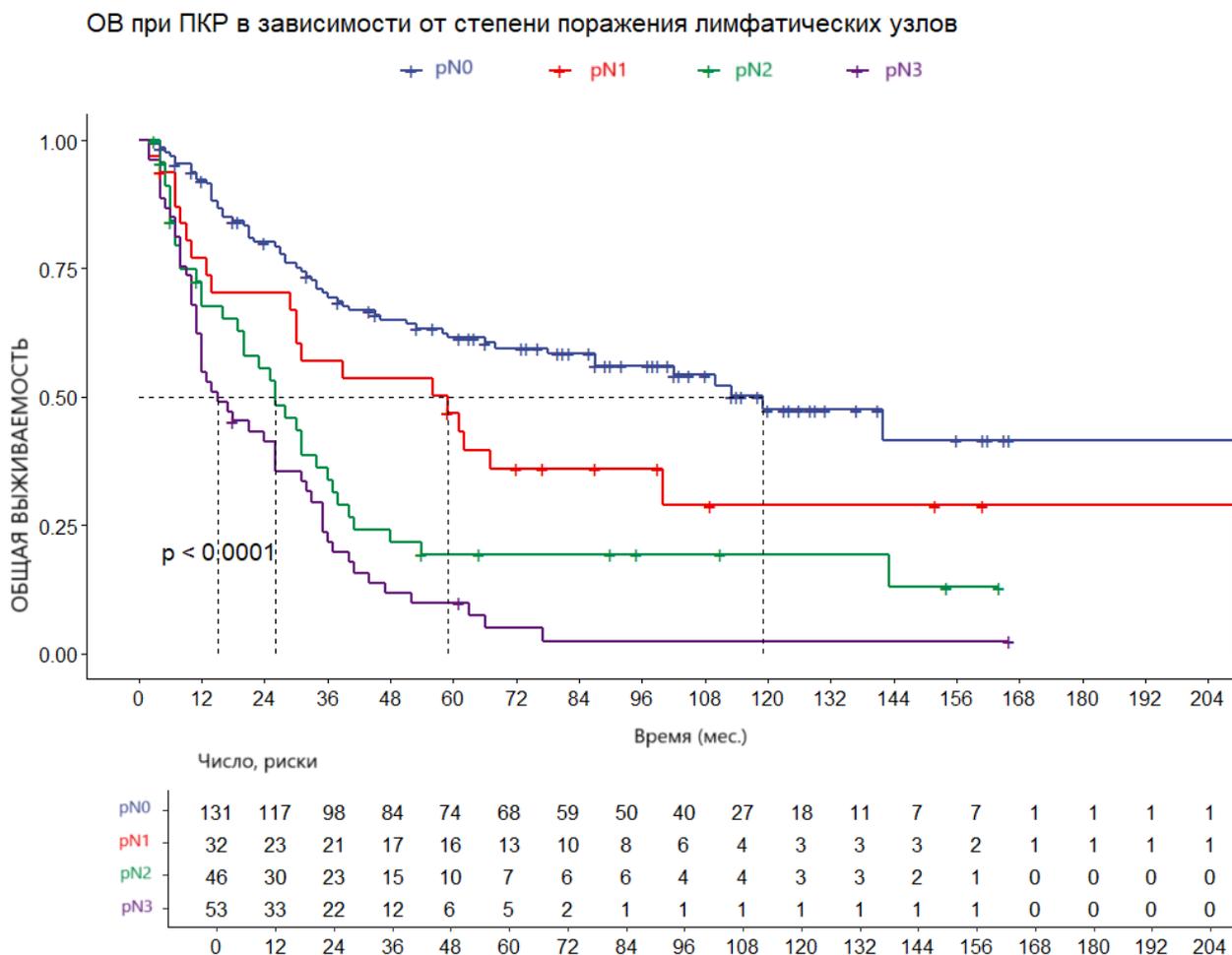


Рисунок 6 - Общая выживаемость в группе ПКР в зависимости от степени поражения лимфатических узлов

Более чем у половины пациентов регионарных метастазов обнаружено не было (130/221). Медиана ОБ, 3- и 5-летняя выживаемость составили при pN0 – 142,0 месяца, 74,2% и 66,5%. Присутствие регионарных метастазов в лимфатических узлах достоверно ухудшало отдаленные результаты у пациентов ($\chi^2=61.440$; $p<0.001$). Медиана ОБ, 3- и 5-летняя выживаемость составили при pN1 – 61,0 месяц, 63,1% и 51,9%, при pN2 – 34,0 месяца, 43,8% и 26,9%, при pN3 – 24,0 месяца, 26,3% и 10,5%, соответственно.

3-х и 5-летняя выживаемость у больных перстневидноклеточным раком при I стадии находятся на высоком уровне и составляют 91,8% и 87,3%. Медиана ОБ

не достигнута. Данные представлены на рисунке 7.

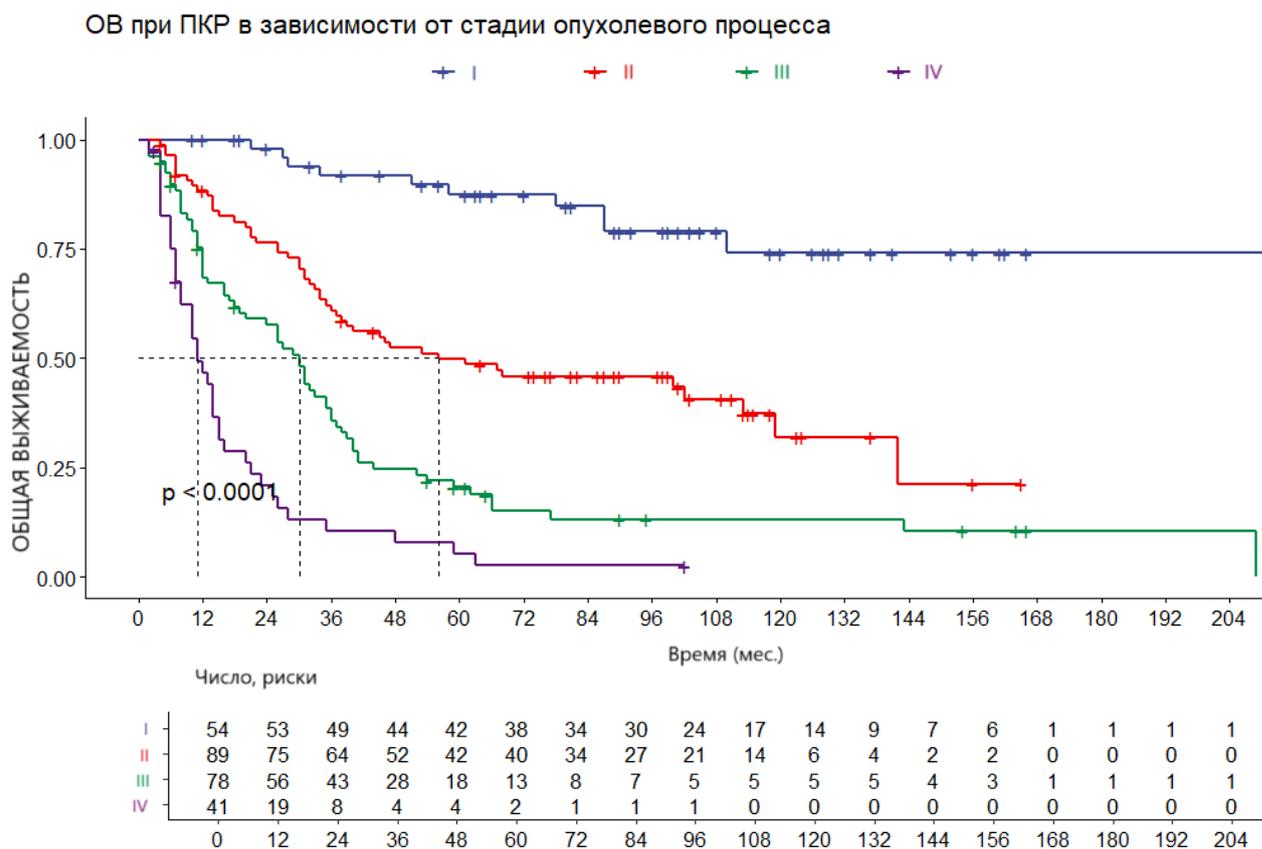


Рисунок 7 - Общая выживаемость в группе ПКР в зависимости от стадии опухолевого процесса

Показатели выживаемости (медиана, 3-х и 5-летняя выживаемость) при II достоверно хуже и составляют 56,0 месяцев, 60,9% и 49,8%, однако, более половины больных переживают 5-летний срок ($\chi^2=122.895$; $p<0.001$). Начиная с III стадии результаты выживаемости значительно ухудшаются и составляют 30,0 месяцев, 35,7% и 20,5%. При IV стадии единичные пациенты переживают 3- и 5-летний срок (медиана ОВ 11,0 месяцев, 10,4% и 5,2%).

В нашем исследовании опухолей с экзофитным типом роста (B1) было достоверно больше при неперстневидноклеточном раке, чем при перстневидноклеточном (6,2% против 0,4%; $p<0.00001$) (Рисунок 8).

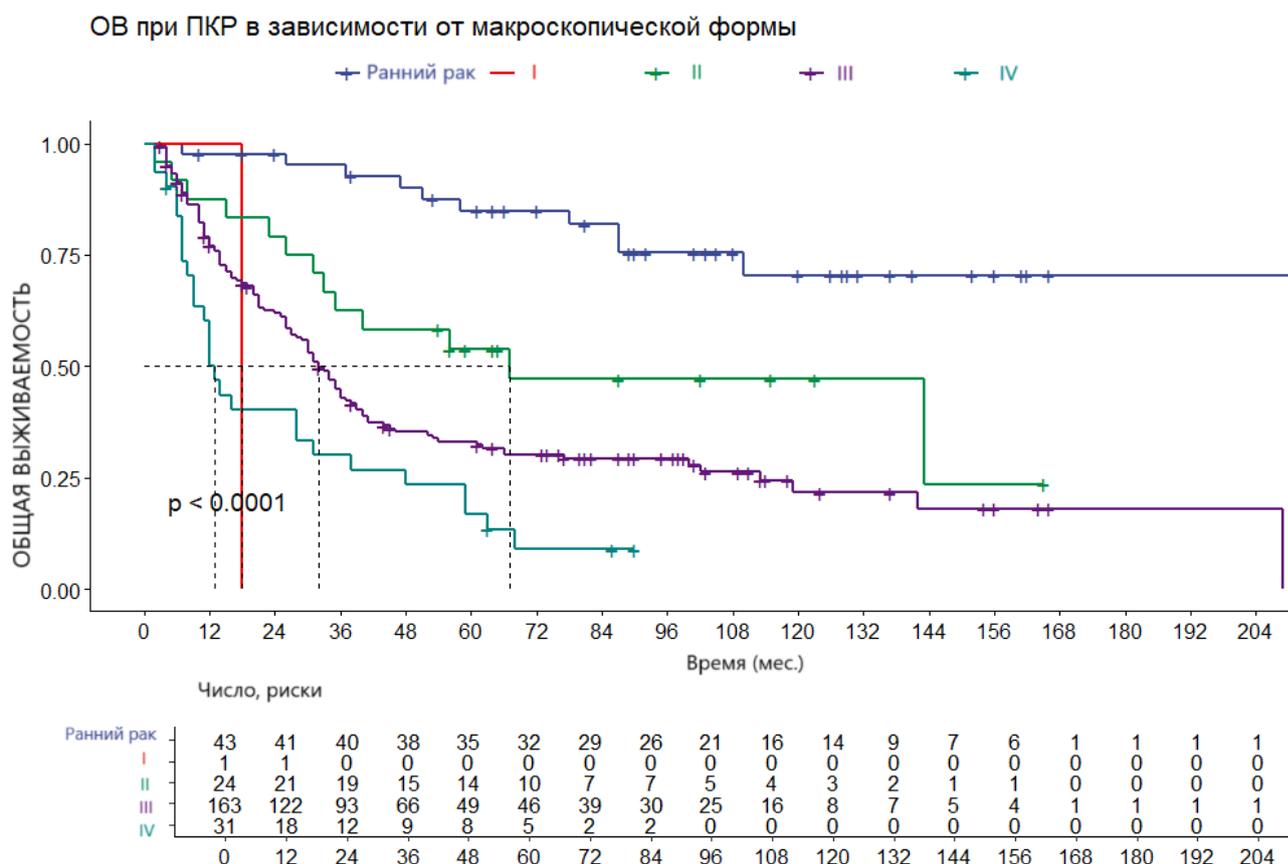


Рисунок 8 - Общая выживаемость в группе ПКР в зависимости от макроскопической формы

Тем не менее, такой тип роста малохарактерен для перстневидноклеточного рака и встречается крайне редко. При остальных типах роста опухоли выживаемость достоверно ухудшается по мере нарастания ее инвазивных свойств ($\chi^2=51.886$; $p<0.001$). Медиана ОВ, 3- и 5-летняя выживаемость составили при отграниченном изъязвленном (В2) – 67,0 месяцев, 62,5% и 53,8%, при язвенно-инфильтративном (В3) – 32,0 месяца, 42,9% и 33,1%, при диффузно-инфильтративном (В4) – 13,0 месяцев, 30,1% и 16,7%, соответственно.

Выявлена достоверная зависимость выживаемости от локализации перстневидноклеточного рака желудка ($\chi^2=48.982$; $p<0.0001$) (Рисунок 9).

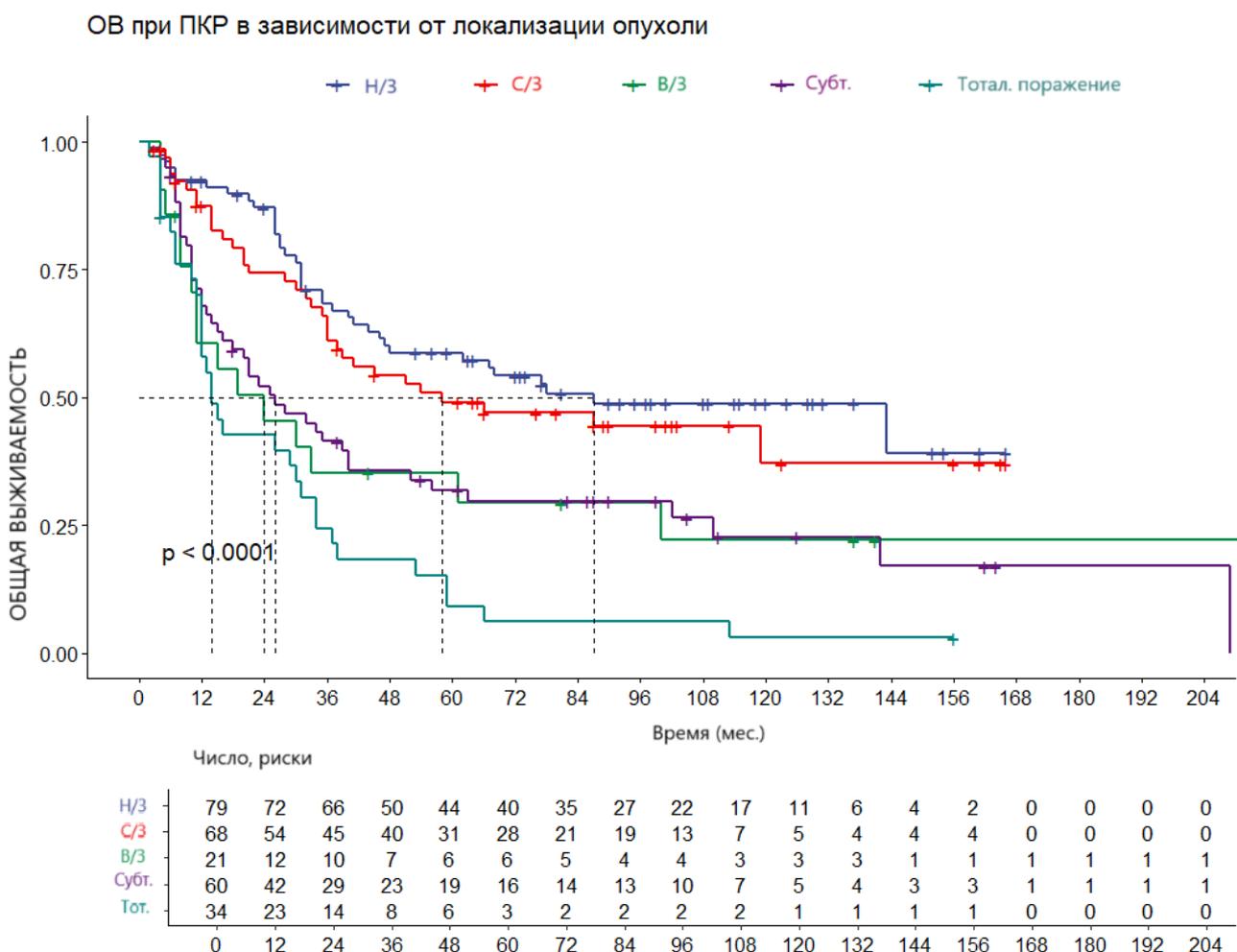


Рисунок 9 - Общая выживаемость в группе ПКР в зависимости от локализации опухоли

Отдаленные результаты ухудшались по мере распространения опухоли по желудку от антрального отдела и выше. При поражении проксимального отдела, а также двух отделов или тотальном поражении выживаемость больных ухудшается. Наихудшая выживаемость отмечена при тотальном поражении желудка (14,0 месяцев, 24,4% и 9,1%).

Размер первичной опухоли при перстневидноклеточном раке оказывал достоверное влияние на выживаемость пациентов ($\chi^2=52.241$; $p<0.0001$). При размере опухоли до 5 см. показатели выживаемости были лучше, чем у пациентов с размерами опухоли 5 см. и более (142,0 месяца, 70,6% и 60,5% против 23,0 месяца, 32,6% и 22,5%, соответственно) (Рисунок 10).

ОВ при ПКР в зависимости от размера опухоли

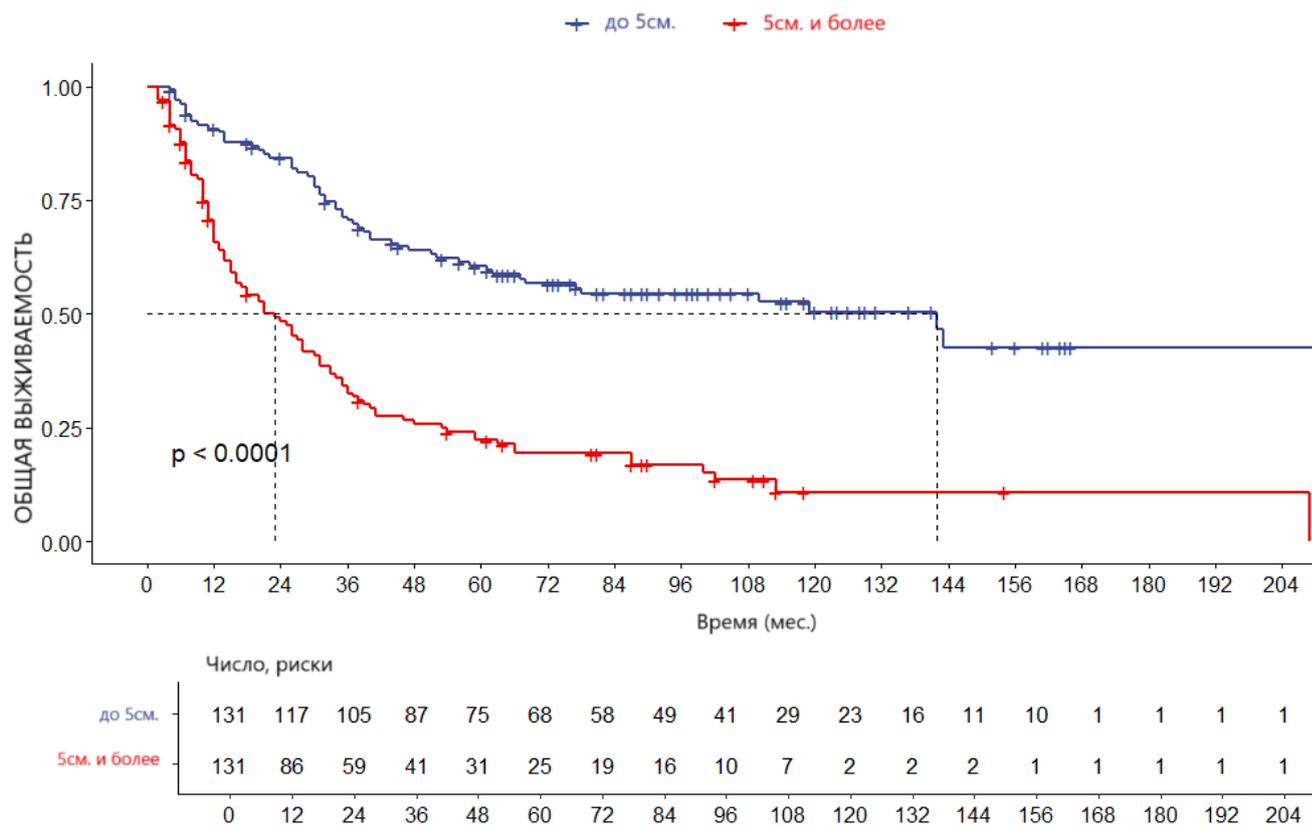


Рисунок 10 - Общая выживаемость в группе ПКР в зависимости от размера первичной опухоли

Выживаемость после резекций желудка была достоверно лучше, чем после гастрэктомий (143,0 месяца, 67,7% и 60,1% против 34,0 месяцев, 45,4% и 34,3%) ($\chi^2=15.575$; $p<0.0001$), что обусловлено меньшей распространенностью опухоли в случае выполнения экономных операций (Рисунок 11).

Комбинированные оперативные вмешательства в группе перстневидноклеточного рака оказывали достоверное негативное влияние на выживаемость пациентов (Рисунок 12).

Медиана, 3-х и 5-летняя выживаемость составили при комбинированных операциях 33.0 (95% ДИ: 21-51) месяца, 46,9% и 34,4%, соответственно, против 44.0 (95% ДИ: 35-87) месяцев, 54,2% и 46,0% при гастрэктомии/резекции желудка без дополнительных органных резекций ($\chi^2=5.467$; $p=0.019$).

ОВ при ПКР в зависимости от объема операции

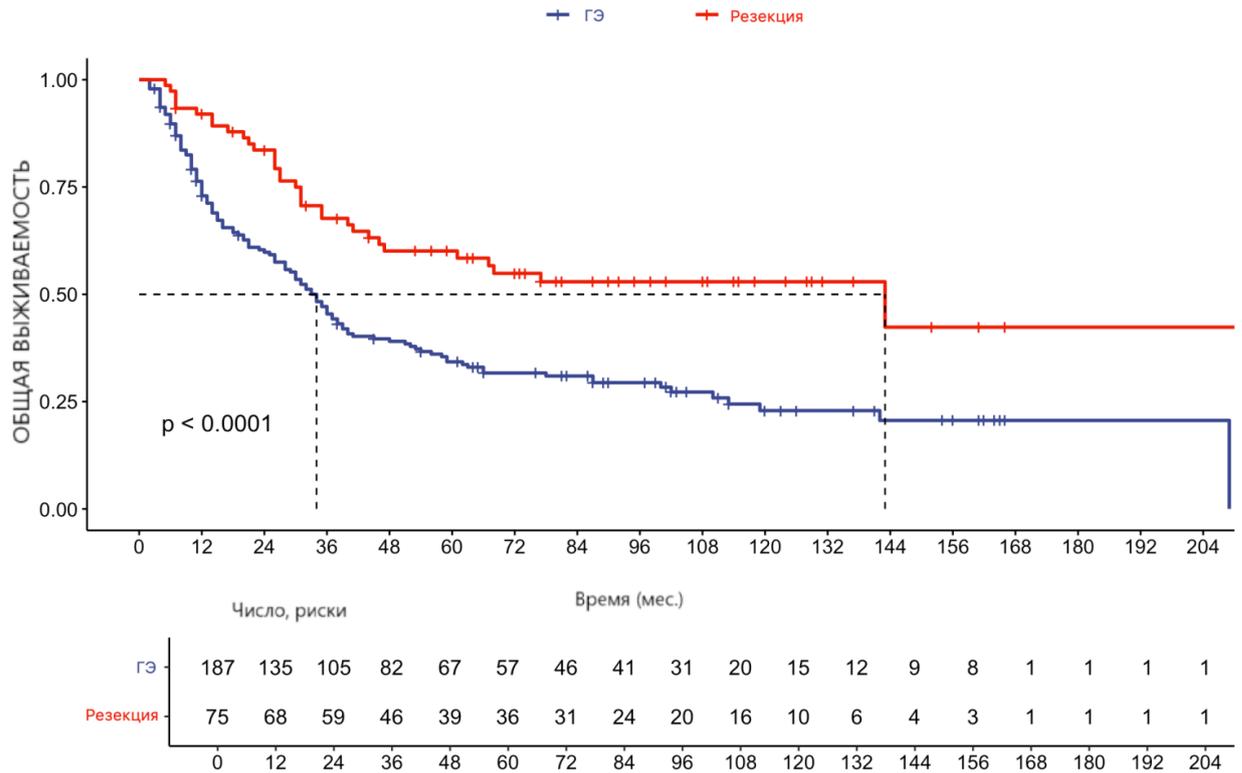


Рисунок 11 - Общая выживаемость в группе ПКР в зависимости от объема оперативного вмешательства

ОВ при ПКР после комбинированных резекций

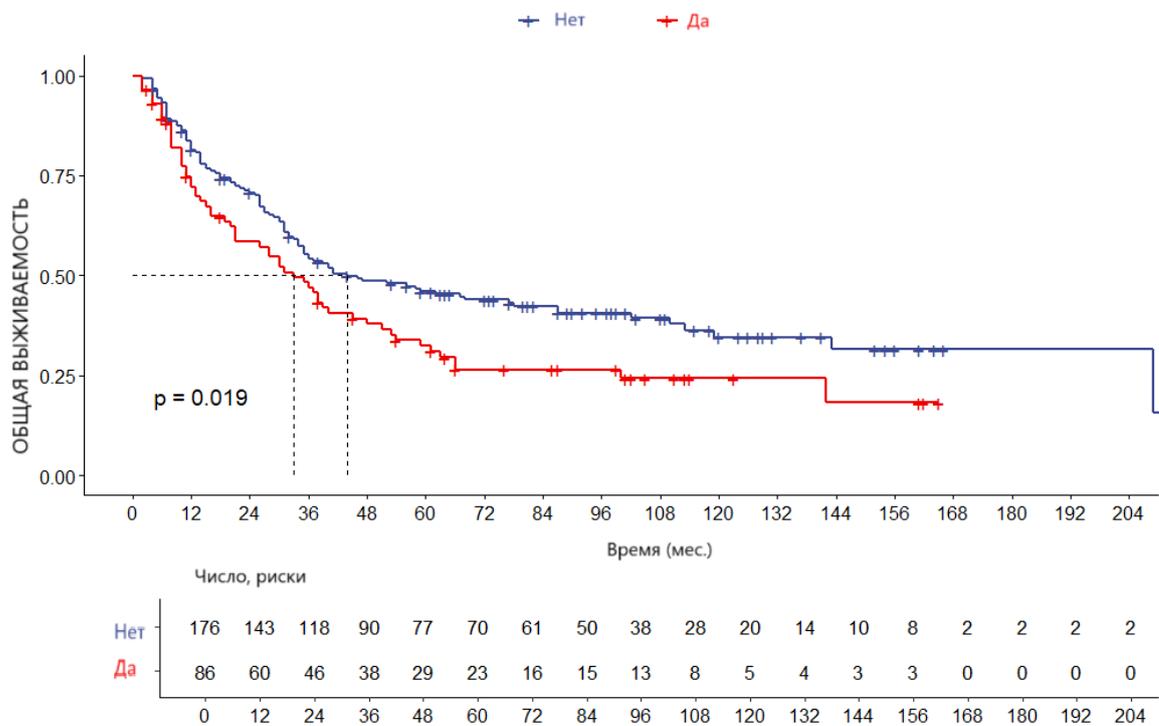


Рисунок 12 - Общая выживаемость в группе ПКР после комбинированных операций

Из 262 операции, выполненных по поводу перстневидноклеточного рака желудка, 57 из них (21,8%) носили паллиативный характер (R1 и IV стадия). Показатели выживаемости после паллиативных вмешательств значительно уступали таковым при радикальных операциях ($\chi^2=74.655$; $p<0.0001$).

Медиана ОБ, 3- и 5-летняя выживаемость составили при радикальных операциях – 62,0 (95% ДИ: 41-110) месяца, 62,5% и 51,1%, при паллиативных – 14,0 (95% ДИ: 10-21) месяцев, 13,1% и 6,7%, соответственно (Рисунок 13).

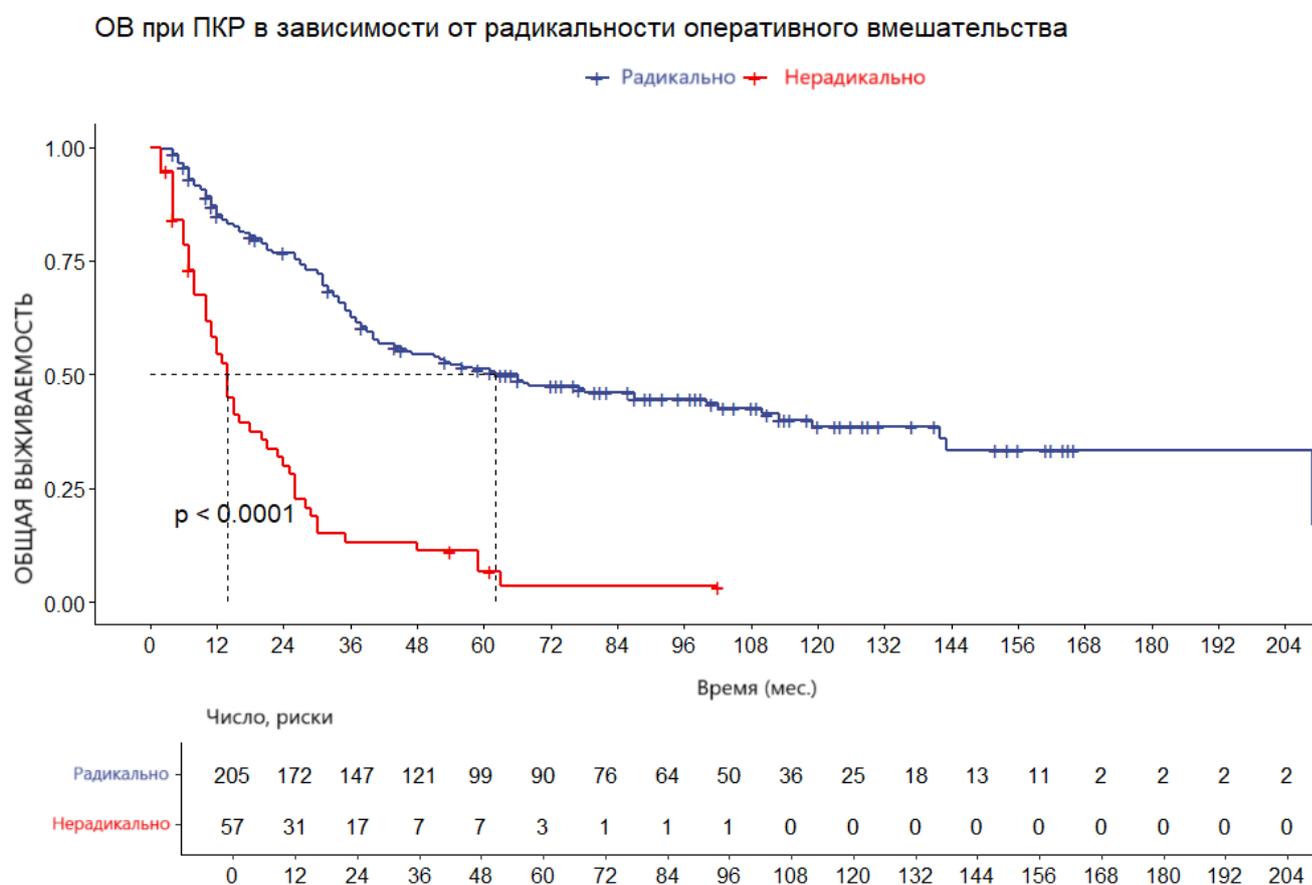


Рисунок 13 - Общая выживаемость в группе ПКР в зависимости от радикальности хирургического вмешательства

Среди пациентов, перенесших нерадикальное или паллиативное хирургическое вмешательство по поводу перстневидноклеточного рака желудка, у 28 имелись опухолевые клетки по линии резекции пищевода (17/28) или двенадцатиперстной кишки (6/28) или по обоим линиям резекции одновременно

(5/28), что составляет 10,7% ко всем операциям (Рисунок 14). Выживаемость пациентов, у которых выявлены опухолевые клетки по линиям резекции достоверно хуже по сравнению с пациентами, у которых они отсутствовали ($\chi^2=27.904$; $p<0.001$). Наиболее неблагоприятный прогноз отмечен у пациентов, у которых опухолевые клетки отмечены по линии резекции двенадцатиперстной кишки или обоим линиям резекции (медиана ОВ составила 19,5 месяцев и 12,0 месяцев) в то время, как наличие опухолевых клеток по линии резекции пищевода менее неблагоприятно сказывается на прогнозе (23,0 месяца, 18,9% и 9,5%). По результатам нашего исследования, оставление клеток по линии резекции двенадцатиперстной кишки намного хуже влияет на ОВ, чем при оставлении клеток по краю пищевода – нет переживших 3-х и 5-летний сроки. Данная закономерность связана с исходным местно-распространенным опухолевым процессом и агрессивной биологией опухоли.

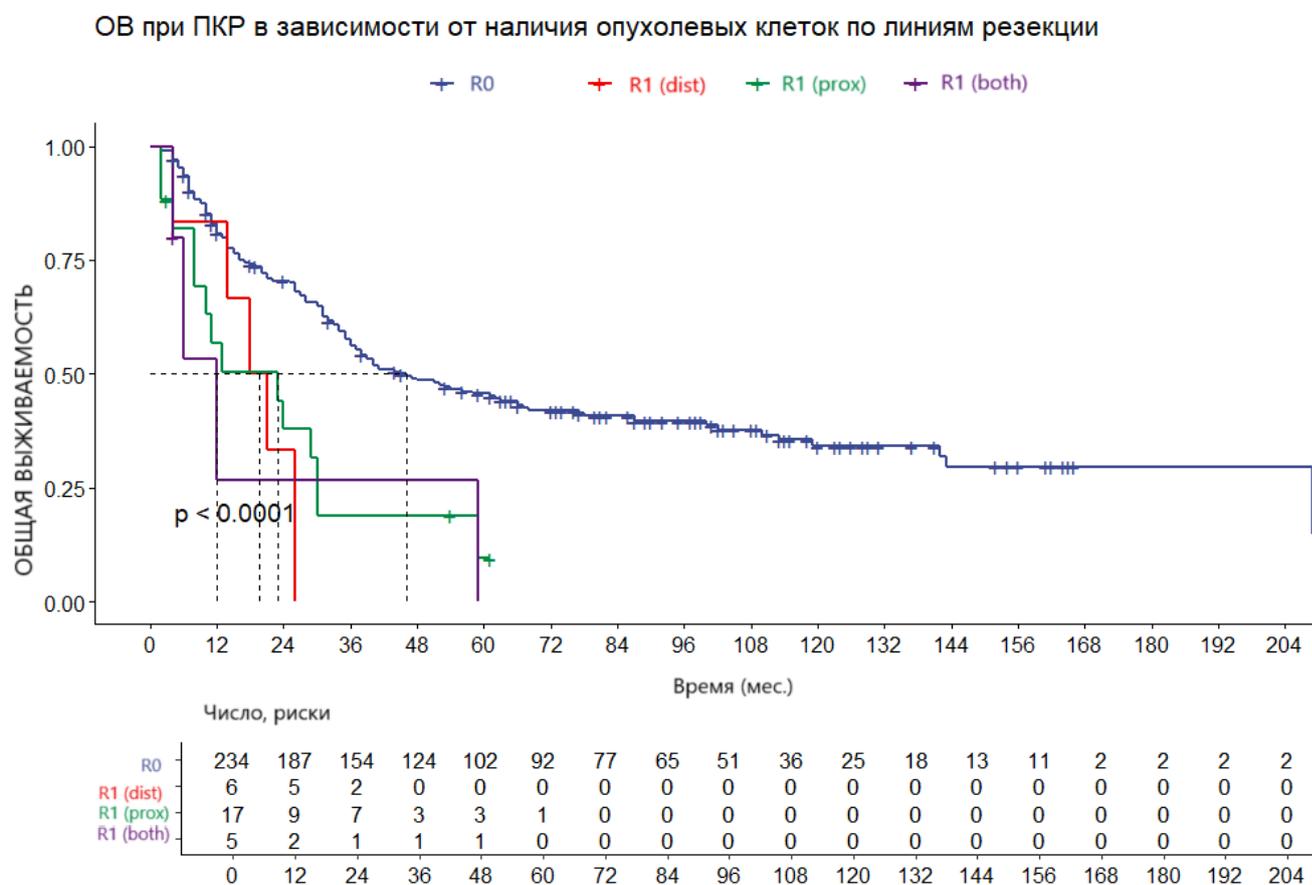


Рисунок 14 - Общая выживаемость в группе ПКР в зависимости от наличия

опухолевых клеток по линиям резекции

Перстневидноклеточный рак характеризуется способностью к метастазированию не только в лимфатические узлы, но и непосредственно в перигастральную клетчатку, клетчатку большого и малого сальников. Подобный вариант метастазирования встречается не только при перстневидно клеточном раке, но с меньшей частотой. Изолированные опухолевые клетки, расположенные в перигастральной клетчатке вне ткани лимфатических узлов, были выявлены при перстневидноклеточном раке в 7,3% (19/262) случаев, тогда как при неперстневидноклеточном раке – в 4,3% (56/1305) случаев (Рисунок 15).

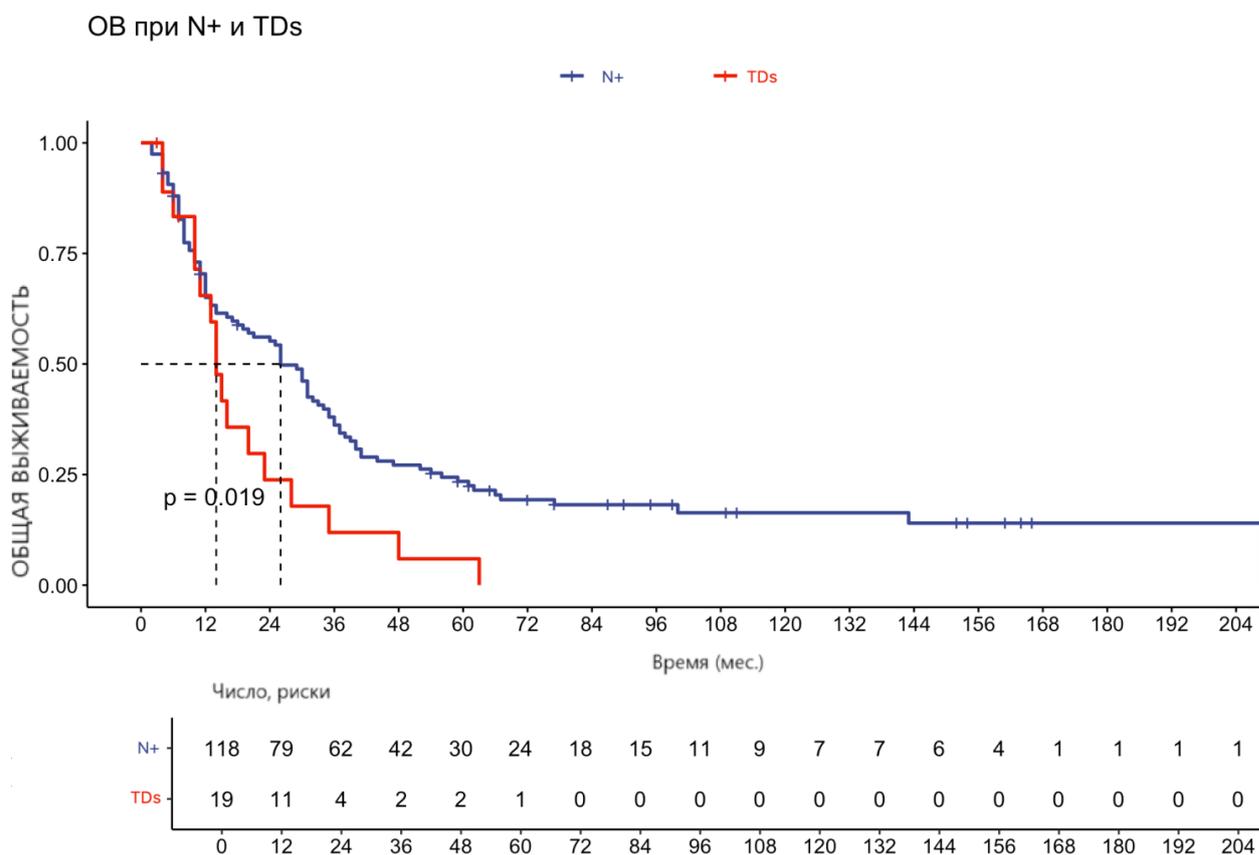


Рисунок 15 - Общая выживаемость у больных ПКР с метастазами перигастральную клетчатку и регионарные лимфатические узлы

Различия по частоте метастазирования непосредственно в перигастральную клетчатку при перстневидноклеточном и неперстневидноклеточном раке

статистически достоверны ($p=0.04$). Интересно отметить, что данный тип метастазирования в перигастральную клетчатку не отражен в классификации TNM, как например, при колоректальном раке. Следует отметить, что данный тип метастазирования имеет важное прогностическое значение – их наличие крайне неблагоприятно влияет на прогноз больных, более неблагоприятно чем поражение только лимфатических узлов.

Выживаемость при метастазах в перигастральной клетчатке достоверно хуже, чем при стандартных лимфогенных метастазах ($p<0.019$). Медиана ОВ, 5-летняя выживаемость составила 14 (95% ДИ: 12-17) месяцев, 5,9% против 26 (95% ДИ: 23-33) месяца, 23,5%, соответственно. В нашем исследовании встречались также наблюдения метастазирования в клетчатку сальников без поражения лимфатических узлов.

3.1.2 Сравнительная оценка выживаемости при перстневидноклеточном раке и других гистологических форм рака желудка

При оценке отдаленных результатов медиана общей выживаемости, 3- и 5-летняя выживаемость пациентов с ПКР в общей группе составила 39,0 (95% ДИ: 34-56) месяцев, 51,8 и 41,6%, а при неПКР – 50,0 (95% ДИ: 46-58) месяцев, 58,3% и 46,7%, соответственно (Рисунок 16). Однако, различия статистически недостоверны ($\chi^2=0.943$; $p=0.33$).

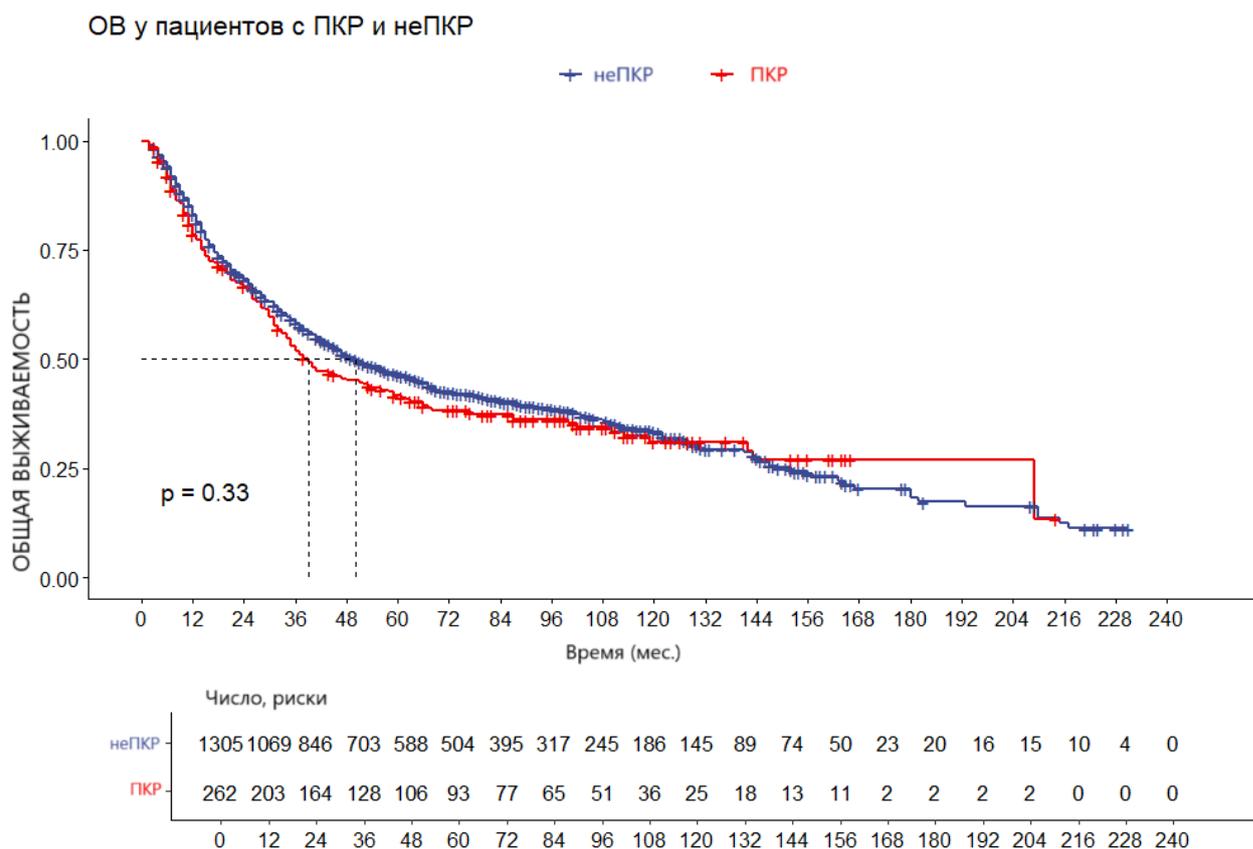


Рисунок 16 - Общая выживаемость в общей группе пациентов с ПКР и неПКР

Статистически значимые различия обнаружены при сравнении выживаемости пациентов с ПКР и другими гистологическими формами рака желудка: с высоко-/умереннодифференцированной аденокарциномой - 72,0 (95% ДИ: 64-101) месяца, 68,7% и 56,4%; низкодифференцированной аденокарциномой – 40,0 (95% ДИ: 34-49) месяцев, 51,8% и 40,6%; аденокарциномой БДУ – 31,0 (95% ДИ: 20-69) месяц, 44,8% и 39,5%; смешанной аденокарциномой – 49,0 (95% ДИ: 40-84) месяцев, 60,3% и 46,9%; муцинозной аденокарциномой – 47,0 (95% ДИ: 32-88) месяцев, 59,7% и 44,8% ($\chi^2=19.947$; $p=0.0013$) (Рисунок 17, Таблицы 6-7).

ОВ при ПКР и др. формах аденокарциномы

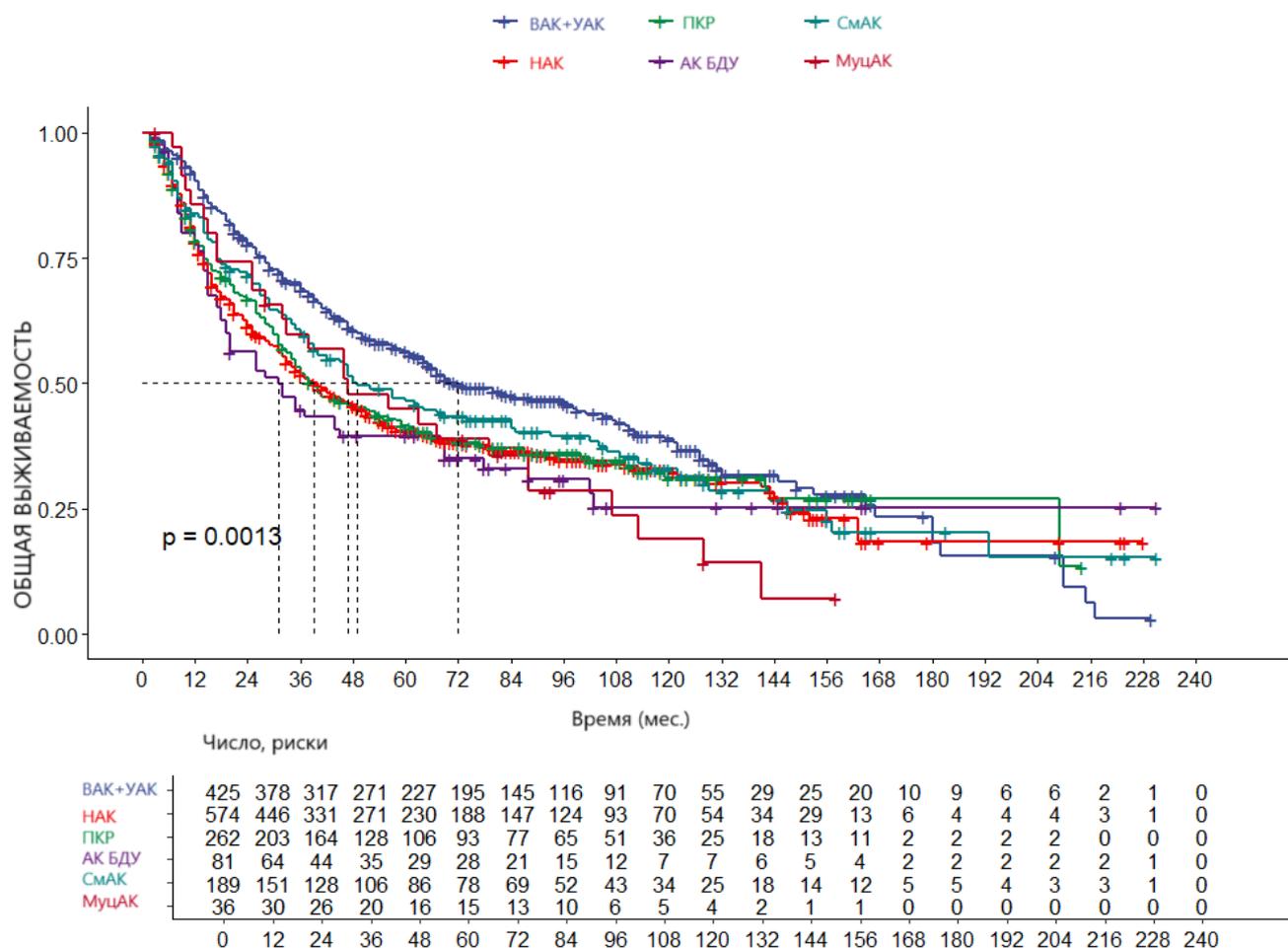


Рисунок 17 - Общая выживаемость в общей группе пациентов с ПКР и другими гистологическими формами

Таблица 6 - Клинико-морфологическая характеристика пациентов с ПКР и неПКР

Факторы	ПКР (n=262)	неПКР (n=1305)	<i>P-value</i>
Возраст			
до 55 лет	110 (41,9%)	322 (24,7%)	<0.00001
55 лет и старше	152 (58,1%)	983 (75,3%)	
Пол			
Мужской	122 (46,3%)	806 (61,7%)	<0.00001
Женский	140 (53,7)	499 (38,3%)	
Локализация опухоли желудка			
Нижняя треть	79 (30,4%)	325 (24,9%)	<0.00001
Средняя треть	68 (25,7%)	288 (22,1%)	

Верхняя треть	21 (8,0%)	267 (20,4%)	
Субтотальное поражение	60 (22,9%)	331 (25,3%)	
Тотальное поражение	34 (13,0%)	94 (7,1%)	
Объем операции			
Гастрэктомия	187 (71,3%)	786 (60,3%)	<i><0.00001</i>
Дистальная резекция желудка	69 (26,4%)	348 (26,6%)	
Проксимальная резекция желудка	6 (2,3%)	171 (13,1%)	
Глубина опухолевой инвазии (pT)			
T1a/T1b	43 (16,4%)	196 (15,1%)	<i>0.295</i>
T2	28 (10,7%)	186 (14,2%)	
T3	40 (15,3%)	230 (17,6%)	
T4a/T4b	151 (57,6%)	693 (53,1%)	
Статус пораженных л/у (pN)			
N0	131 (50%)	568 (43,6%)	<i>0.054</i>
N1-N3	131 (50%)	737 (56,4%)	
Макроскопическая форма			
I	1 (0,4%)	81 (6,2%)	<i><0.00001</i>
II	24 (9,2%)	353 (27,0%)	
III	163 (62,2%)	634 (48,5%)	
IV	31 (11,8%)	41 (3,1%)	
Ранняя форма	43 (16,4%)	196 (15,1%)	
Стадия опухолевого процесса (TNM 8)			
I	54 (20,3%)	303 (23,3%)	<i>0.013</i>
II	83 (31,8%)	352 (26,9%)	
III	84 (32,2%)	513 (39,3%)	
IV	41 (15,7%)	137 (10,5%)	
Лимфоваскулярная инвазия (LVI)			
Есть			<i>0.08</i>
Нет	43 (16,4%) 219 (83,6%)	312 (23,9%) 993 (76,1%)	
Периневральная инвазия (PNI)			
Есть	17 (6,5%)	188 (14,4%)	<i>0.0005</i>
Нет	245 (93,5%)	1117 (85,6%)	
Опухолевые депозиты в сальниках			
Есть	19 (7,3%)	56 (4,3%)	<i>0.032</i>
Нет	243 (92,7%)	1249 (95,7%)	
Край резекции			
R0	234 (89,3%)	1233 (94,5%)	<i>0.001</i>
R+	28 (10,7%)	72 (5,5%)	

Клинико-морфологическая характеристика пациентов с ранним ПКР и неПКР представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Клинико-морфологическая характеристика пациентов с ранним ПКР и неПКР

Факторы	ПКР (n=43)	неПКР (n=196)	<i>P-value</i>
Возраст до 55 лет 55 лет и более	20 (46,5%) 23 (53,5%)	43 (21,9%) 153 (78,1%)	0.0009
Пол Мужской Женский	19 (44,2%) 24 (55,8)	109 (55,6%) 87 (44,4%)	1.173
Локализация опухоли желудка Нижняя треть	19 (44,1%)	81 (41,3%)	0.629
Средняя треть Верхняя треть Субтотальное/тотальное поражение	13 (30,2%) 4 (9,3%) 7 (16,2%)	52 (26,5%) 34 (17,3%) 29 (14,8%)	
Объем операции Гастрэктомия Дистальная резекция желудка Проксимальная резекция желудка	26 (60,5%) 16 (37,2%) 1 (2,3%)	74 (37,8%) 95 (48,4%) 27 (13,8%)	0.009
Глубина опухолевой инвазии (pT) T1a T1b	20 (46,5%) 23 (53,5%)	79 (40,3%) 117 (59,7%)	0.454
Статус пораженных л/у (pN) N0 N1-N3	36 (83,7%) 7 (16,3%)	168 (85,7%) 28 (14,3%)	0.738
Размеры опухоли до 3 см 3 см и более	28 (65,1%) 15 (34,8%)	124 (63,2%) 72 (36,9%)	0.819
Макроскопическая форма 0-1 0-2 0-3	1 (2,3%) 15 (34,9%) 27 (62,8%)	50 (25,5%) 74 (37,8%) 72 (36,7%)	0.0006

Лимфо-васкулярная инвазия (LVI)			
Есть	2 (4,7%)	14 (7,2%)	0.6
Нет	41 (95,3%)	182 (92,8%)	
Периневральная инвазия (PNI)			
Есть	0 (0%)	1 (0,5%)	-
Нет	43 (100%)	195 (99,5%)	
Край резекции			
R0	43 (100%)	196 (100%)	-
R+	0 (0%)	0 (0%)	

Далее мы провели анализ в зависимости от распространенности опухолевого процесса между двумя группами.

Ранний перстневидноклеточный рак был выявлен чаще у женщин (55,8% против 44,4%; $p=1.173$) и лиц молодого возраста (46,5% против 21,9%; $p=0.009$); наиболее часто опухоль располагалась в нижней трети желудка (44,1% против 41,3%; $p=0.629$) (Таблица 8).

Таблица 8 - Клинико-морфологическая характеристика пациентов с местно-распространенным ПКР и неПКР

Факторы	ПКР (n=178)	неПКР (n=971)	<i>P-value</i>
Возраст			
до 55 лет	74 (41,6%)	232 (23,9%)	<0.00001
55 лет и более	104 (58,4%)	739 (76,1%)	
Пол			
Мужской	81 (45,5%)	604 (62,2%)	0.00003
Женский	97 (54,5%)	367 (37,8%)	
Локализация опухоли желудка			
Нижняя треть	55 (30,9%)	222 (22,9%)	0.667
Средняя треть	45 (25,3%)	213 (21,9%)	
Верхняя треть	13 (7,3%)	204 (21,0%)	
Субтотальное поражение	42 (23,6%)	260 (26,8%)	
Тотальное поражение	23 (12,9%)	72 (7,4%)	
Объем операции			
Гастрэктомия	124 (69,7%)	613 (63,2%)	0.015
Дистальная резекция желудка	49 (27,5%)	226 (23,2%)	

Проксимальная резекция желудка	5 (2,8%)	132 (13,6%)	
Глубина опухолевой инвазии (pT)			0.28
T2	28 (15,7%)	186 (19,2%)	
T3-T4	150 (84,3%)	85 (80,8%)	
Статус пораженных л/у (pN)			0.06
N0	83 (46,7%)	381 (39,2%)	
N1-N3	95 (53,3%)	590 (60,8%)	
Размеры опухоли			0.027
до 5 см	85 (46,6%)	378 (38,9%)	
5 см и более	93 (53,4%)	593 (61,1%)	
Макроскопическая форма (Borrmann)			0.001
I	1 (0,6%)	76 (7,8%)	
II	21 (11,8%)	325 (33,4%)	
III	137 (76,9%)	542 (55,9%)	
IV	19 (10,7%)	28 (2,8%)	
Лимфо-васкулярная инвазия (LVI)			0.013
Есть	29 (16,3%)	241 (24,8%)	
Нет	149 (83,7%)	730 (75,2%)	
Периневральная инвазия (PNI)			0.0003
Есть	9 (5,1%)	147 (17,0%)	
Нет	169 (94,9%)	824 (83,0%)	
Опухолевые депозиты			-
Есть	0 (0%)	11 (1,1%)	
Нет	178 (100%)	960 (98,9%)	
Край резекции			0.008
R0	162 (91,0%)	929 (95,7%)	
R+	16 (9,0%)	42 (4,3%)	

Макроскопически в группе перстневидноклеточного рака преобладала язвенная форма в то время, как для неперстневидноклеточного – плоская форма (62,8% и 37,8%; $p=0.0006$). Гастрэктомия была выполнена достоверно чаще в группе перстневидноклеточного рака в сравнении с неперстневидноклеточным (60,5% против 37,8%; $p=0.009$). Статистически значимых различий между

перстневидноклеточным и неперстневидноклеточным раком по глубине инвазии и размеру опухоли, статусу пораженных лимфатических узлов выявлено не было. В группе перстневидноклеточного рака опухоль чаще располагалась в пределах слизистой оболочки (46,5% против 40,3) и была менее 3 см. в диаметре (65,1% против 63,2%).

Среди пациентов с местно-распространенным перстневидноклеточным раком, которым провели хирургическое вмешательство, достоверно чаще преобладали женщины (54,5% против 37,8%; $p=0.00003$) и лица молодого возраста (41,6% против 23,9%; $p<0.00001$). Макроскопически в группе перстневидноклеточного рака преобладали язвенно-инфильтративная и диффузно-инфильтративные формы ($p=0.001$). Чистые края резекции были достоверно реже выявлены в группе перстневидноклеточного рака (91,0% против 95,7%; $p=0.008$), несмотря на то, что в группе перстневидноклеточного рака чаще выполнялись гастрэктомии (69,7% против 63,2%; $p=0.015$). Размер опухоли при перстневидноклеточном раке достоверно чаще не превышал 5 см. (46,6% против 38,9%; $p=0.027$). Интересно отметить, что частота поражения лимфатических узлов при неперстневидноклеточном раке была выше, чем при перстневидноклеточном раке - результаты имели тенденцию к достоверной значимости (60,8% против 53,3%; $p=0.06$). Периневральная и лимфо-вазкулярная инвазии определялись чаще при неперстневидноклеточном раке, чем при перстневидноклеточном. По глубине опухолевой инвазии между двумя группами статистически значимых различий выявлено не было.

При проведении однофакторного анализа у пациентов с ранним раком желудка выявлено, что возраст, статус лимфатических узлов, лимфо-вазкулярная инвазия статистически значимо оказывали влияние на ОВ пациентов. Макроскопическая форма роста опухоли имел тенденцию к достоверному влиянию на ОВ (Таблица 9).

Таблица 9 - Однофакторный и многофакторный анализ и их влияние на общую выживаемость пациентов с ранним раком желудка

Фактор	Однофакторный анализ ОВ		Многофакторный анализ ОВ	
	P-value	Отношение рисков (95% ДИ)	P-value	Отношение рисков (95% ДИ)
Возраст (годы)				
<55	1	1	1	1
>55	0.018	2.448 (1.158-5.175)	0.032	2.333 (1.078-5.052)
Пол				
М	1	1	-	-
Ж	0.272	0.742 (0.435-1.264)	-	-
Глубина инвазии				
pT1a	1	1	-	-
pT1b	0.143	1.496 (0.873-2.562)	-	-
Статус лимфатических узлов				
pN0	1	1	1	1
pN1	0.347	0.506 (0.123-2.091)	0.47	0.419 (0.096-1.826)
pN2	0.002	4.469 (1.752-	0.004	4.114 (1.569-
pN3	<0.001	11.401) 8.785 (3.086- 25.009)	<0.001	10.790) 8.291 (2.882- 23.853)
Тип по P.Lauren				
Кишечный	1	1	-	-
Диффузный	0.718	1.109(0.632-1.947)	-	-
Смешанный	0.710	0.821(0.290-2.324)	-	-
Неопределённый	0.590	0.579(0.079-4.239)	-	-
Макроскопический тип				
0-1	1	1	1	1
0-2	0.059	0.533(0.277-1.025)	0.265	0.675 (0.338-1.348)
0-3	0.093	0.577(0.303-1.096)	0.514	0.793 (0.395-1.592)
Локализация опухоли				
Нижняя треть	1	1	-	-
Средняя треть	0.451	1.271(0.682-2.370)	-	-
Верхняя треть	0.286	0.612(0.249-1.507)	-	-
Субтотальное	0.382	1.396(0.661-2.945)	-	-
Тотальное	0.350	2.605(0.350-19.40)		

Размер опухоли				
до 3 см	1	1	-	-
3 см и более	0.871	0.955 (0.551-1.656)	-	-
Лимфоваскулярная инвазия				
Нет	1	1	1	1
Есть	0.002	5.164(1.837-14.51)	0.002	6.119 (1.926-19.438)
Периневральная инвазия				
Нет	1	1	-	-
Есть	0.774	0.049 (0.000-0.426)	-	-
Гистологический тип				
неПКР	1	1	-	-
ПКР	0.531	0.804(0.406-1.592)	-	-
Объем операции				
Гастрэктомия	1	1	-	-
Дистальная резекция	0.774	0.923(0.536-1.591)	-	-
Проксимальная резекция	0.412	0.668(0.255-1.750)	-	-

При многофакторном анализе возраст, статус лимфатических узлов и лимфо-васкулярная инвазия также являются независимыми факторами прогноза.

При проведении анализа выживаемости статистически значимых различий между группой раннего перстневидноклеточного и неперстневидноклеточного рака выявлено не было ($\chi^2=0.395$; $p=0.53$). 3-х и 5-летняя выживаемость составляет 95,2% и 84,9% при раннем перстневидноклеточном раке и 91,6% и 88,1% - при ранней аденокарциноме. Медиана выживаемости при раннем ПКР не достигнута (Рисунок 18, Таблица 10).

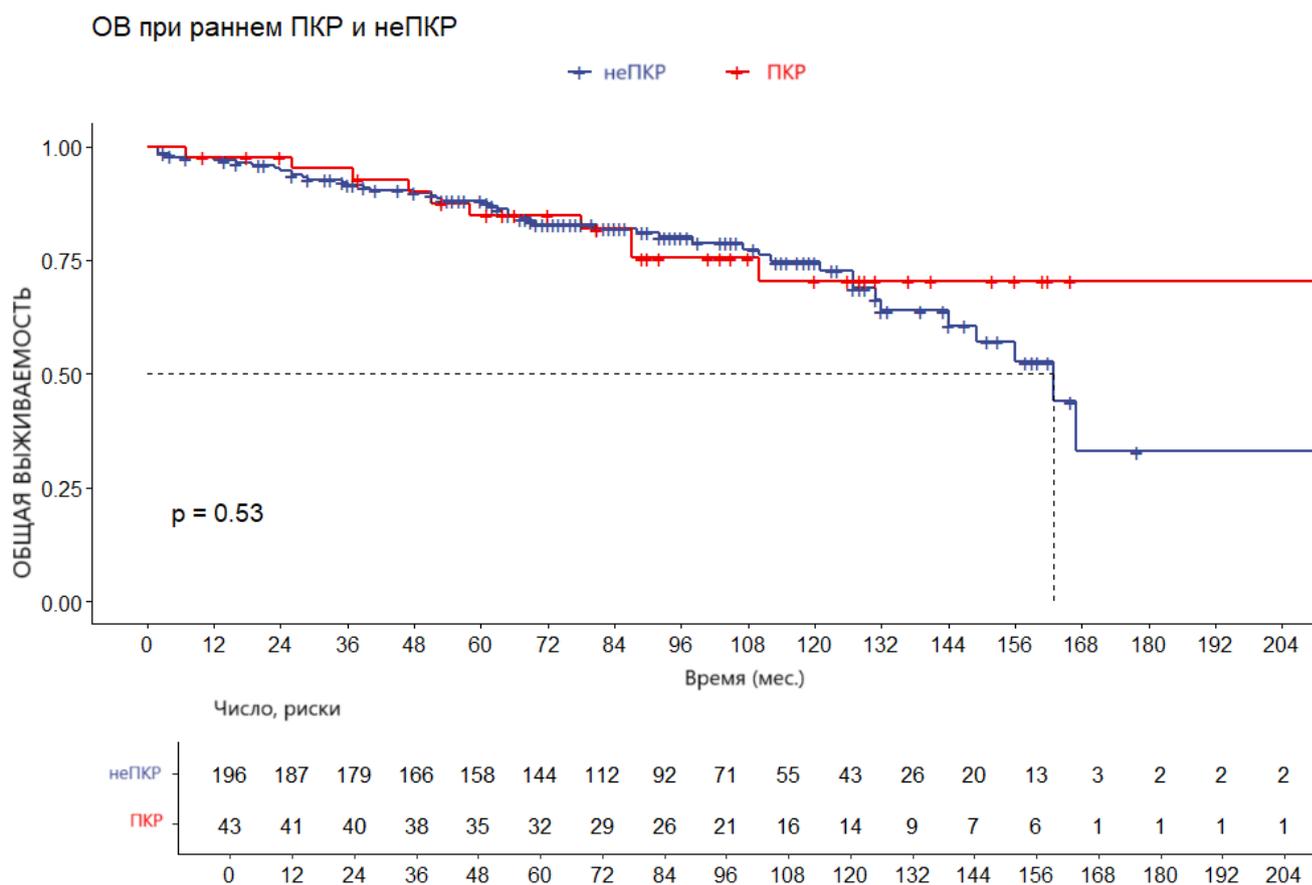


Рисунок 18 - Общая выживаемость в группе раннего ПКР в сравнении с неПКР

Таблица 10 - Однофакторный и многофакторный анализ и их влияние на общую выживаемость пациентов с местно-распространенным раком желудка

Фактор	Однофакторный анализ ОВ		Многофакторный анализ ОВ	
	P-value	Отношение рисков (95% ДИ)	P-value	Отношение рисков (95% ДИ)
Возраст (годы)				
<55	1	1	1	1
>55	0.022	1.216 (1.029-1.437)	<0.001	1.435 (1.200-1.716)
Пол				
М	1	1	1	-
Ж	0.042	0.856 (0.738-0.994)	0.032	0.843 (0.721-0.985)
Глубина инвазии				
pT2	1	1	1	1
pT3	<0.001	1.970 (1.574-2.465)	0.006	1.404 (1.103-1.788)
pT4	<0.001	2.583 (2.025-3.294)	<0.001	1.775 (1.362-2.312)

Статус лимфатических узлов				
pN0	1	1	1	1
pN1	<0.001	1.556 (1.261-1.919)	0.001	1.434 (1.155 -1.78)
pN2	<0.001	2.001 (1.639-2.443)	<0.001	1.755 (1.423-2.164)
pN3	<0.001	3.473 (2.857-4.221)	<0.001	3.068 (2.462-3.825)
Тип по P.Lauren				
Кишечный	1	1	1	1
Диффузный	0.013	1.221 (1.043-1.429)	0.028	1.213 (1.213-1.443)
Смешанный	0.059	1.288 (0.990-1.676)	0.097	1.262 (1.262-1.661)
Неопределённый	0.012	1.550 (1.099-2.184)	0.05	1.436 (1.436-2.062)
Макроскопический тип				
I	1	1	1	1
II	0.501	1.116 (0.811-1.536)	0.332	0.850 (0.611-1.181)
III	0.098	1.295 (0.954-1.758)	0.336	0.854 (0.619-1.178)
IV	<0.001	2.594 (1.678-4.010)	0.157	1.421 (0.874-2.312)
Локализация опухоли				
Нижняя треть	1	1	1	1
Средняя треть	0.386	0.905 (0.722-1.134)	0.023	0.722 (0.546-0.956)
Верхняя треть	0.016	1.313 (1.051-1.640)	0.739	0.948 (0.692-1.299)
Субтотальное	0.109	1.185 (0.963-1.458)	0.028	0.744 (0.571-0.969)
Тотальное	<0.001	1.919 (1.462-2.518)	0.691	1.072 (0.760-1.513)
Размер опухоли				
до 5 см	1	1	1	1
5 см и более	<0.001	1.579 (1.357-1.838)	0.184	1.120 (0.947-1.325)
Лимфоваскулярная инвазия				
Нет	1	1	1	1
Есть	<0.001	1.481 (1.255-1.747)	0.909	0.989 (0.812-1.204)
Периневральная инвазия				
Нет	1	1	1	1
Есть	<0.001	1.443 (1.182-1.762)	0.305	1.129 (0.895-1.423)
Опухолевые депозиты				
Нет	1	1	1	1
Есть	0.002	2.859 (1.479-5.527)	0.027	2.148 (1.089-4.236)
Гистологический тип				
неПКР	1	1	-	-
ПКР	0.412	1.087 (0.891-1.327)	-	-

Край резекции				
R0	1	1	1	1
R1	<0.001	1.983 (1.465-2.685)	0.136	1.273 (0.927-1.750)
Объем операции				
Гастрэктомия	1	1	1	1
Дистальная резекция	<0.001	0.745 (0.622-0.893)	0.114	0.816 (0.635-1.050)
Проксимальная резекция	0.816	1.028 (0.815-1.296)	0.536	1.091 (0.828-1.439)

При проведении однофакторного анализа у пациентов с местно-распространенным раком желудка выявлено, что возраст, глубина опухолевой инвазии, статус лимфатических узлов, тип опухоли по P. Lauren, степень дифференцировки опухоли, макроскопическая форма опухоли (Borrmann), локализация первичной опухоли, ее размер, наличие лимфо-васкулярной, периневральной инвазии, опухолевых эмболов, опухолевых депозитов в сальнике, наличие опухолевых клеток по линии резекции и объем хирургического вмешательства являются независимыми факторами прогноза. Пол пациента имел тенденцию к достоверному влиянию на ОВ. Многофакторный анализ показал, что возраст, пол, глубина опухолевой инвазии, статус лимфатических узлов, тип по P. Lauren, локализация опухоли и наличие опухолевых депозитов также являются независимыми факторами прогноза. Края резекции имели тенденцию к достоверному влиянию на ОВ.

При проведении анализа выживаемости статистически значимых различий также выявлено не было между группой местно-распространенного перстневидноклеточного и неперстневидноклеточного рака (Рисунок 19). Показано, что на определенном уровне кривая выживаемости пациентов с местно-распространенным ПКР располагается несколько ниже ($\chi^2=0.683$; $p=0.41$). Медиана ОВ, 3- и 5-летняя выживаемость составили 38 мес., 50,7% и 39,5% при местно-распространенном ПКР и 47 мес., 57,4% и 43,9% при аденокарциноме.

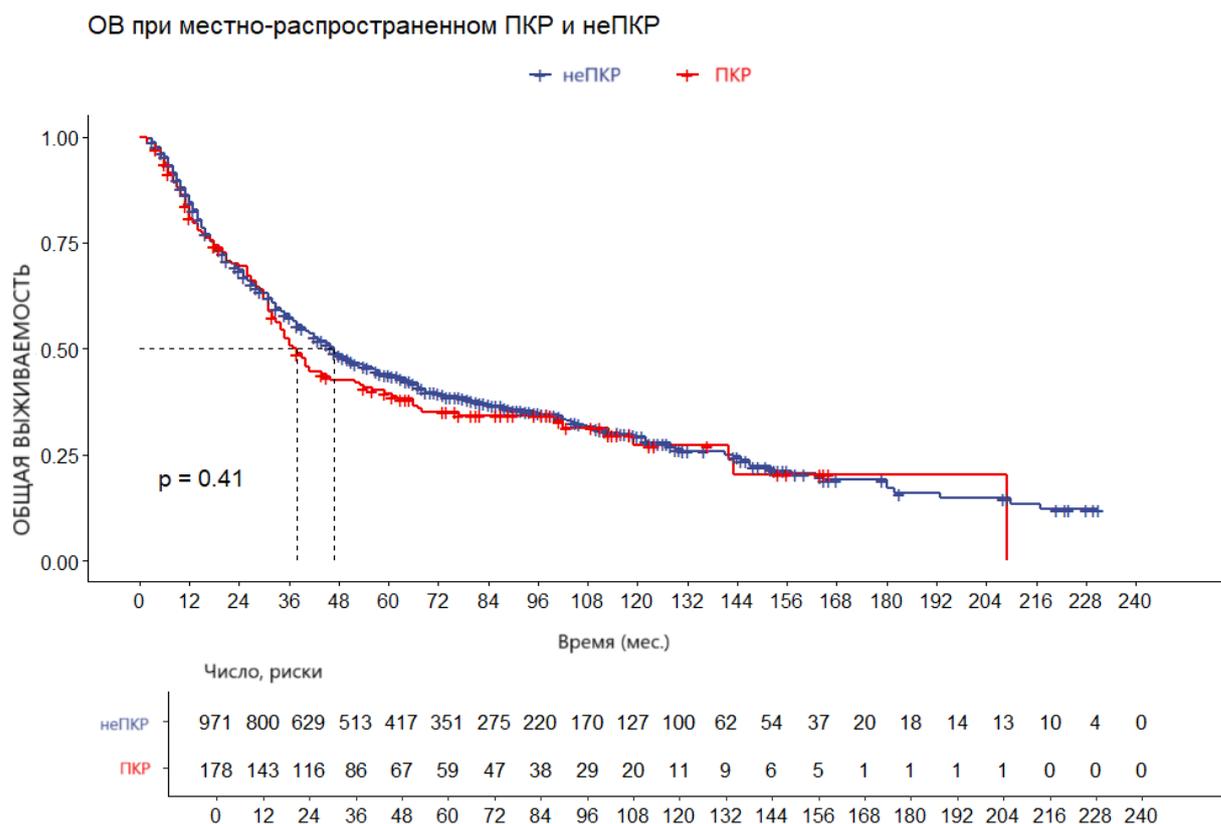


Рисунок 19 - Общая выживаемость в группе местно-распространенного ПКР в сравнении с неПКР

При проведении анализа пациентов с ранним раком желудка в зависимости от наличия метастазов в лимфатических узлах выявлено, что глубина опухолевой инвазии (pT1b) и лимфо-вазкулярная инвазия достоверно ассоциированы с наличием метастазов в лимфатических узлах в то время, как размеры опухоли, макроскопическая и гистологическая формы не оказали статистически значимого влияния на степень поражения лимфатических узлов (Таблицы 11-12).

Таблица 11 - Клинико-морфологические характеристики пациентов с ранним раком желудка в зависимости от статуса лимфатических узлов

Факторы	pN0 (n=204)	pN1-3 (n=35)	<i>P-value</i>
Глубина опухолевой инвазии (pT)			<i>0.0004</i>
T1a	94 (46,1%)	5 (14,3%)	
T1b	110 (53,9%)	30 (85,7%)	

Продолжение таблицы 11

Размеры опухоли			
до 3 см	133 (65,2%)	19 (54,3%)	0.215
3 см и более	71 (34,8%)	16 (45,7%)	
Макроскопическая форма			
0-1	47 (23,0%)	4 (11,4%)	0.163
0-2	77 (37,8%)	12 (34,3%)	
0-3	80 (39,2%)	19 (54,3%)	
Лимфо-васкулярная инвазия (LVI)			
Есть	7 (3,4%)	9 (25,7%)	<0.0001
Нет	197 (96,6%)	26 (74,3%)	
Гистологическая форма			
ПКР	36 (17,6%)	7 (20,0%)	0.737
неПКР	168 (82,4%)	28 (80,0%)	

Таблица 12 - Анализ логистической регрессии пациентов с ранним раком желудка в зависимости от статуса пораженных лимфатических узлов

Фактор	P-value	Отношение рисков (95% ДИ)
Глубина опухолевой инвазии (pT)		
T1a	1	1
T1b	0.001	5.127 (1.913-13.743)
Размеры опухоли		
до 3 см	1	1
3 см и более	0.387	1.412 (0.646-3.085)
Макроскопическая форма		
0-1	1	1
0-2	0.318	1.831 (0.558-6.009)
0-3	0.077	2.791 (0.895-8.698)
Лимфо-васкулярная инвазия (LVI)		
Нет	1	1
Есть	<0.001	9.742 (3.345 -28.374)
Гистологическая форма		
неПКР	1	1
ПКР	0.738	1.167 (0.473-2.878)

3.1.3 Отдаленные результаты хирургического лечения диффузного рака желудка дистальной локализации в зависимости от объема хирургического вмешательства

В исследование было включено 125 больных диффузным раком желудка дистальной локализации, которым в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была выполнена радикальная/паллиативная гастрэктомия или дистальная субтотальная резекция желудка [140]. Дистальная локализация рака желудка была определена, как опухоль, располагающаяся в антральном отделе желудка без/с переходом на нижнюю треть тела желудка.

Были выполнены следующие объемы хирургических вмешательств: гастрэктомия – 38 (30,4%); дистальная субтотальная резекция желудка – 87 (69,6%). Из 125 пациентов 27 (21,6%) имели раннюю форму рака желудка, 85 (68,0%) – местно-распространенную, 13 (10,4%) – метастатическую.

Изучена корреляция между объемом выполненного хирургического вмешательства и клинико-морфологическими характеристиками пациентов. В нашем исследовании в группе пациентов, которым была проведена ДСРЖ, чаще встречались женщины (59,7% против 52,6%; $p=0.0002$) и лица более старшего возраста (>55 лет; 63,2% против 39,5%; $p=0.014$), чем в группе ГЭ. Также отмечено, что опухоль чаще располагалась только в пределах антрального отдела желудка в группе ДСРЖ в сравнении с группой ГЭ (89,7% против 55,2%; $p<0.001$). Периневральная инвазия имела тенденцию к статистически значимому различию между двумя группами (4,6% против 13,2%; $p=0.088$). Других статистически значимых различий выявлено не было. Интересно отметить, что пациенты в группе ДСРЖ чаще имели опухолевые клетки по краям резекции (6,9% против 2,6%; $p=0.340$), а также чаще выявлены рецидивы заболевания (9,2% против 2,6%; $p=0.191$).

Медиана ОВ, 5-летняя выживаемость в группе ДСРЖ составили 85,0 месяцев, 58,8% (95% ДИ: 0.487–0.711). Медиана ОВ, 5-летняя выживаемость в группе ГЭ составили 89,0 месяцев, 60,3% (95% ДИ: 0.460–0.791). Различия в

общей выживаемости статистически недостоверны ($\chi^2=0.100$; $p=0.75$) (Рисунок 20).

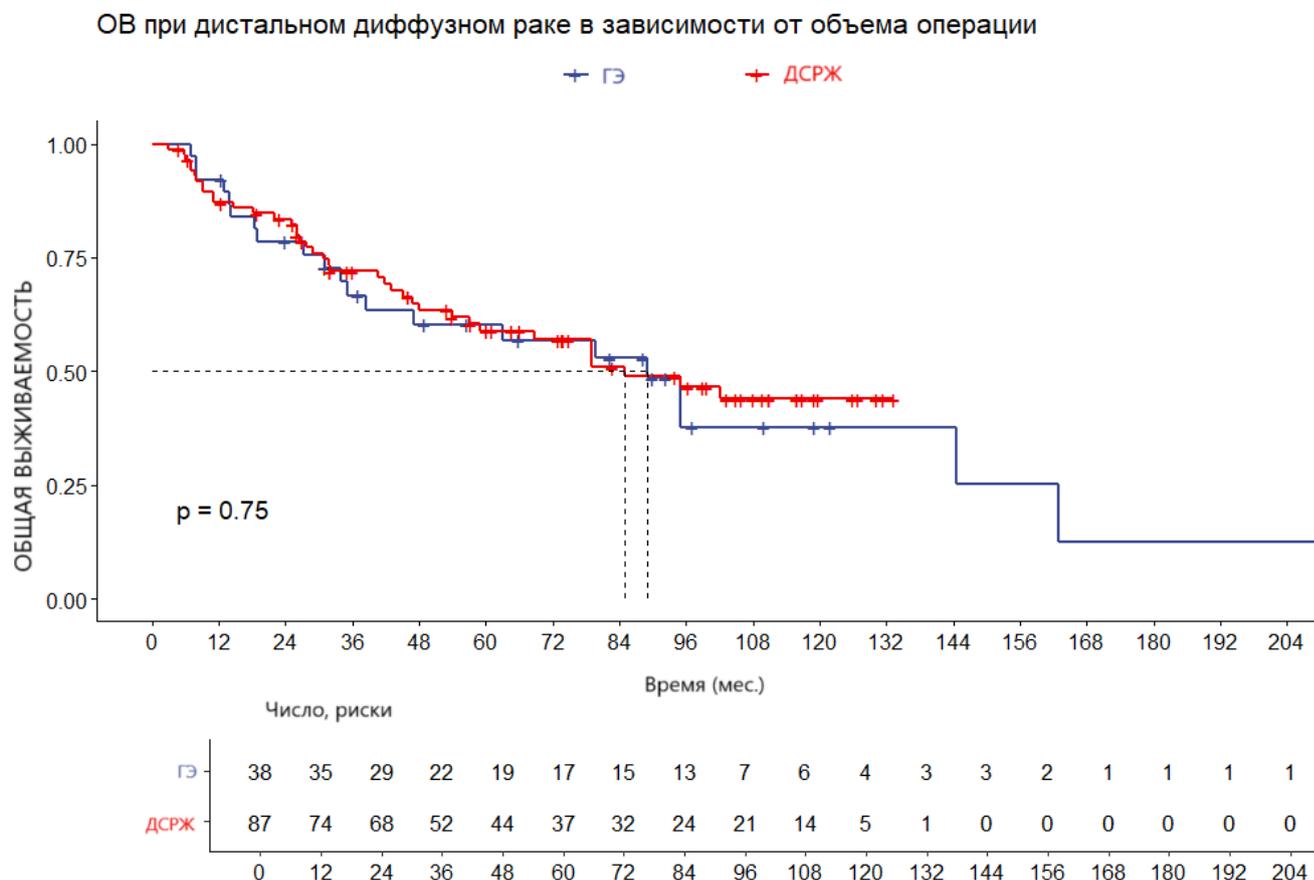


Рисунок 20 - Общая выживаемость в группе диффузного рака дистальной локализации в зависимости от объема оперативного вмешательства

Был проведен однофакторный анализ для оценки влияния клинических и морфологических факторов на общую выживаемость. Как показано в таблице, достоверное прогностическое значение при однофакторном анализе имели глубина опухолевой инвазии, статус пораженных лимфатических узлов, стадия опухолевого процесса. Край резекции имел тенденцию к статистически значимому влиянию на ОВ ($p=0.082$). Объем выполненного хирургического вмешательства не оказывал влияния на ОВ при однофакторном анализе ($p=0.753$). Далее был проведен многофакторный анализ для определения прогностической значимости клинико-морфологических факторов. При многофакторном анализе

было выявлено, что только стадия опухолевого процесса имела статистически значимое влияние на ОВ. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Результаты одно- и многофакторного анализа прогностической значимости клинико-морфологических факторов в общей группе пациентов

Фактор	Однофакторный анализ ОВ		Многофакторный анализ ОВ	
	P-value	Отношение рисков (95% ДИ)	P-value	Отношение рисков (95% ДИ)
Возраст (годы)				
<55	1	1	-	-
>55	0.191	1.417 (0.841-2.387)	-	-
Пол				
М	1	1	-	-
Ж	0.115	0.660 (0.394-1.106)	-	-
Глубина инвазии				
T1	1	1	1	1
T2	0.144	2.171 (0.767-6.146)	0.673	1.303 (0.381-4.451)
T3	0.187	1.912 (0.730-5.009)	0.345	0.460 (0.092-2.308)
T4	0.002	3.240 (1.551-6.767)	0.363	0.456 (0.084-2.479)
Статус лимфатических узлов				
N0	1	1	1	1
N1	0.265	1.559 (0.714-3.401)	0.338	0.527 (0.143-1.951)
N2	<0.001	3.818 (1.852-7.873)	0.942	1.056 (0.245-4.544)
N3	<0.001	5.394 (2.726-10.673)	0.973	1.027 (0.217-4.850)
Стадия опухолевого процесса				
IA/B	1	1	1	1
IIA/B	0.026	2.442 (1.113-5.359)	0.055	5.099 (0.968-26.858)
IIIA/B/C	<0.001	4.670 (2.061-10.580)	0.078	11.321 (0.762-168.153)
IV	<0.001	15.170 (6.084-37.826)	0.010	40.073 (2.380-674.606)
Borrmann type				
I тип	1	1	-	-
II тип	0.891	0.865 (0.108-6.898)	-	-
III тип	0.882	0.860 (0.117-6.318)	-	-
IV тип	0.785	1.371 (0.141-13.302)	-	-

Локализация опухоли				
- антральный отдел	1	1	-	-
- граница нижней трети тела и антрального отдела	0.496	0.753 (0.333-1.703)	-	-
- нижняя треть тела и антральный отдел	0.613	0.774 (0.287-2.088)	-	-
Край резекции				
R0	1	1	1	1
R1	0.082	2.280 (0.900-5.776)	0.313	1.745 (0.592-5.139)
Лимфо-васкулярная инвазия				
Нет	1	1	-	-
Да	0.677	1.216 (0.485-3.047)	-	-
Периневральная инвазия				
Нет	1	1	-	-
Да	0.772	1.189 (0.369-3.829)	-	-
Предоперационная химиотерапия				
Нет	1	1	-	-
Да	0.586	0.723 (0.226-2.317)	-	-
Объем операции				
ГЭ	1	1	-	-
ДСРЖ	0.753	0.915 (0.529-1.585)	-	-

В нашем исследовании только 84 (67,2%) пациента являлись на контрольное обследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина после хирургического лечения. Среди пациентов, которые являлись на контрольное обследование, 63 (75%) была выполнена ДСРЖ, 21 (25%) – ГЭ. У 89,3% (75/84) на момент исследования не было выявлено рецидива заболевания. У 10,7% (9/84) был выявлен рецидив заболевания: 7 пациентов (77,8%) с интрамуральным рецидивом в эзофаго- или гастроэнтероанастомозе и 2 пациентов (22,2%) с интрамуральным рецидивом и отдаленным метастазированием. В среднем рецидив заболевания был выявлен на 33 месяце после хирургического вмешательства.

У пациентов в группе дистальной субтотальной резекции желудка, которые являлись на контрольное обследование, интрамуральный рецидив выявлен в 12,7% случаев всех рецидивов (8/63): у 6 пациентов выявлен только интрамуральный рецидив в зоне гастроэнтероанастомоза, а у двоих пациентов – интрамуральный рецидив и отдаленные метастазы. У 9% (7/78) пациентов в группе дистальной субтотальной резекции желудка с интрамуральным рецидивом первичная опухоль была локализована изначально в границах антрального отдела желудка. При этом, только у двоих пациентов после первичного хирургического вмешательства в объеме ДСРЖ выявлены положительные края резекции по линии желудка (R1).

В группе гастрэктомии, которые проходили контрольное обследование, выявлен лишь 1 случай (4,8%) интрамурального рецидива заболевания в эзофаго-энтероанастомозе, однако, в данной ситуации опухоль переходила с антрального отдела на нижнюю треть тела желудка. Из всех случаев рецидива повторное хирургическое вмешательство смогли получить только двое (25%) пациентов с интрамуральным рецидивом. На момент исследования 6 (66,7%) пациентов с рецидивом были мертвы вследствие прогрессирования заболевания.

3.1.4 Отдаленные результаты комбинированного лечения перстневидноклеточного рака

Результаты комбинированного лечения пациентов с перстневидноклеточным раком были сравнены с результатами пациентов, получивших только хирургическое лечение при одинаковом периоде наблюдения: 72 – только хирургическое лечение, 24 – периоперационную системную химиотерапию в режиме FLOT, 27 - периоперационную системную химиотерапию в режиме FOLFIRINOX. Все пациенты в группе комбинированного лечения получили полный пред- и послеоперационный блоки химиотерапии. Микропрепараты пациентов в группе хирургического лечения были повторно пересмотрены и проанализированы патологоанатомом.

Общая выживаемость у пациентов, получивших периоперационную химиотерапию оказалась лучше, чем у пациентов, леченных только хирургическим методом, однако различия статистически недостоверны.

Двухлетняя выживаемость составила 81,7% против 67,5%, соответственно ($\chi^2=2.003$; $p=0.16$) (Рисунок 21).

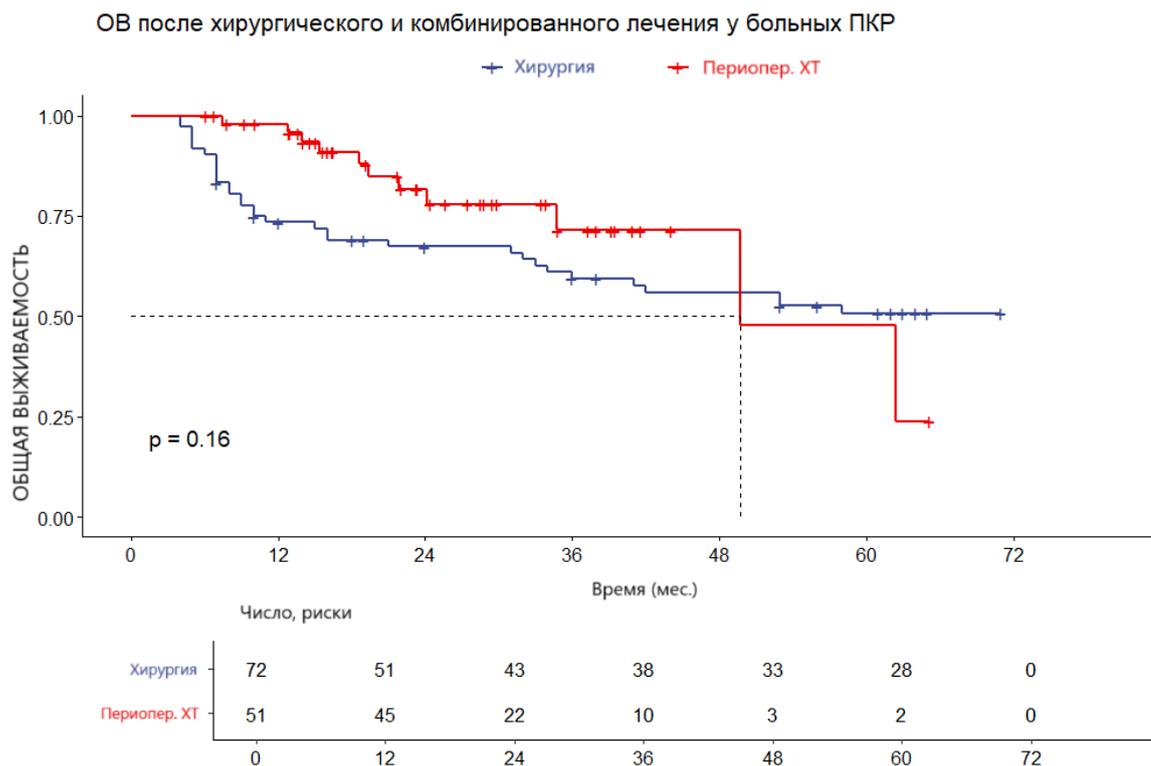


Рисунок 21 – Общая выживаемость после хирургического и комбинированного лечения у больных ПКР

При сравнении непосредственно двух схем периоперационной химиотерапии с хирургическим лечением достоверных различий также выявлено не было, однако на кривой выживаемости видно, что группа пациентов, получивших FOLFIRINOX, имеют определенный выигрыш от лечения ($\chi^2=2.539$; $p=0.28$) (Рисунки 22-23).

2-х летняя выживаемость составила 67,5% в группе хирургического лечения, 72,8% в группе FLOT, 89,6% в группе FOLFIRINOX, соответственно.

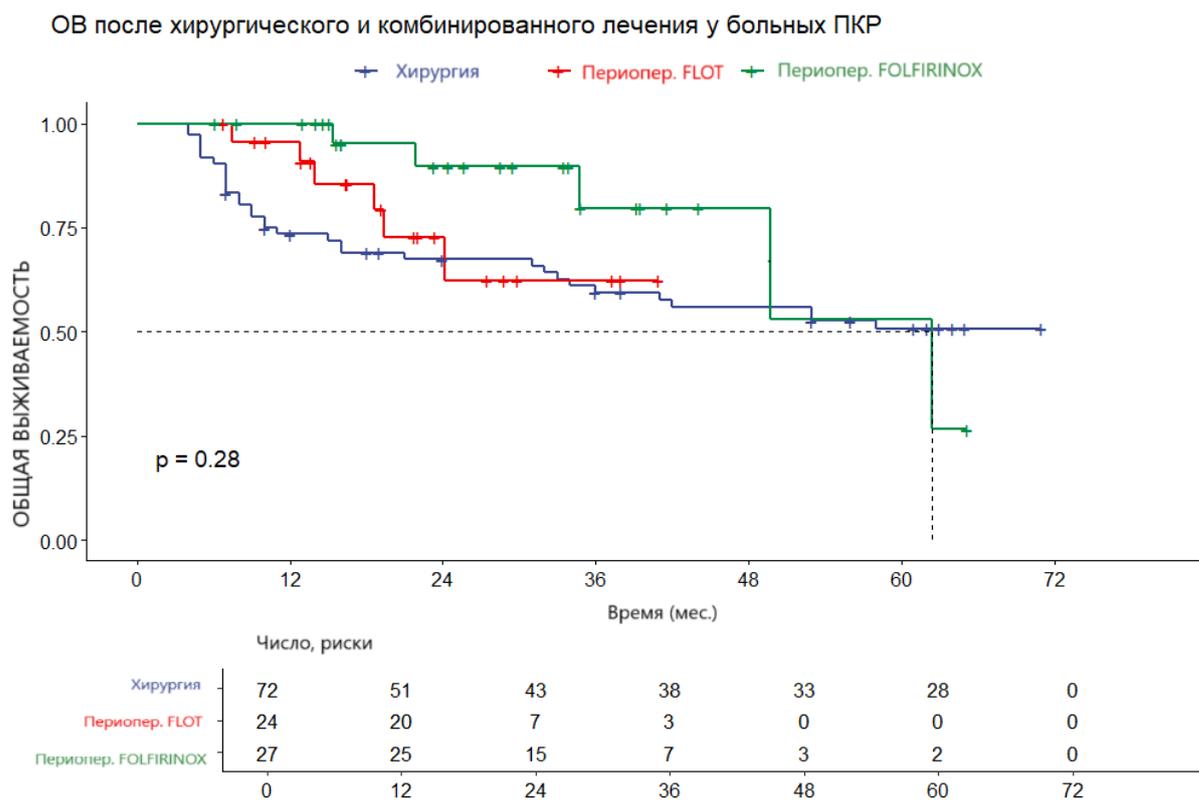


Рисунок 22 – Общая выживаемость после хирургического и комбинированного лечения у больных ПКР

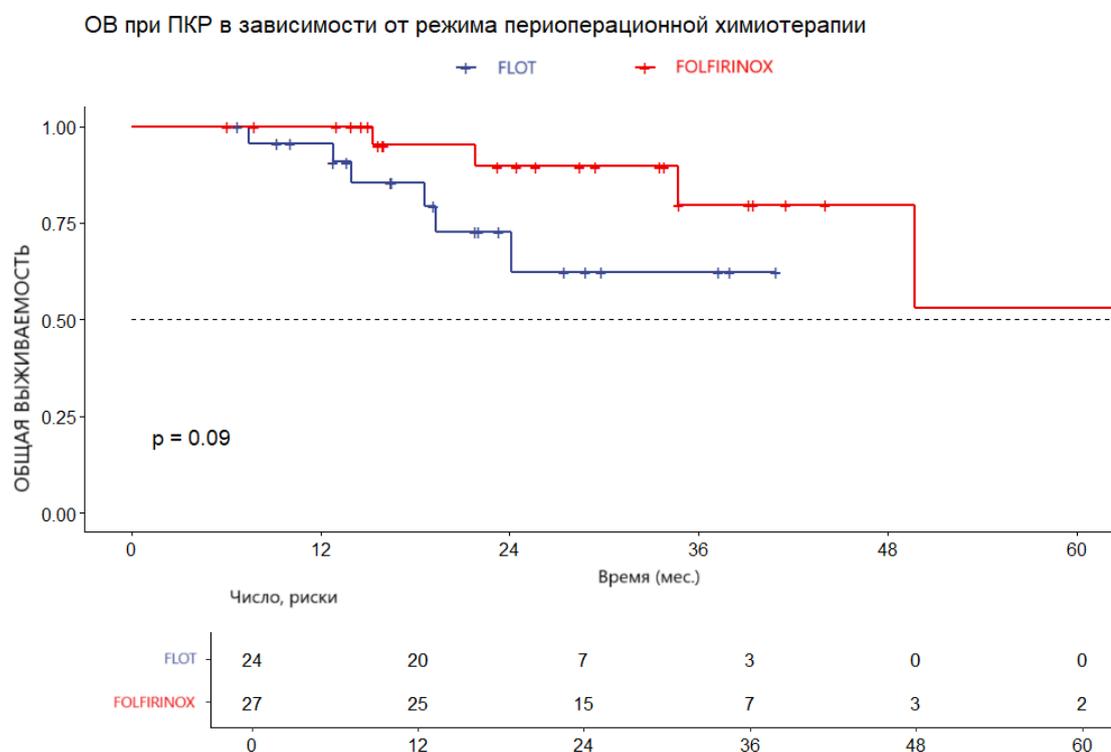


Рисунок 23 - Общая выживаемость в зависимости от режима периоперационной химиотерапии у больных ПКР

Все пациенты перед оперативным вмешательством считались операбельными, в связи с чем IV патоморфологическая стадия опухолевого процесса расценена, как случайная находка. Большой процент пациентов с IV в группе хирургического лечения связан с тем, что на тот исторический период более углублённое предоперационное стадирование и диагностическая лапароскопия не проводились, и по патоморфологическим заключениям операционного материала и/или интраоперационно чаще обнаруживались отдаленные проявления РЖ. Распределение пациентов по стадиям представлены в таблицах 14-15.

Таблица 14 - Распределение стадий (патоморфологическое) перстневидноклеточного рака желудка в группах больных, получивших хирургическое и комбинированное лечение

Вид лечения	Стадия				
	I	II	III	IV	Всего
Хирургия	30 (41,7%)	21 (29,2%)	18 (25,0%)	3 (4,2%)	72
Периопер. ХТ	21 (41,2%)	19 (37,3%)	10 (19,6%)	1 (1,9%)	51
Всего:	51	40	28	4	123

За основу стадирования опухолевого процесса в группе хирургического лечения была использована только патологоанатомическая стадия, поскольку на тот исторический период не было необходимости в более углубленном изучении глубины инвазии опухоли, статуса парагастральных лимфатических узлов с помощью КТ и эндо-УЗИ и тактика лечения от более точного клинического стадирования не менялась.

Таблица 15 - Распределение стадий (клиническое) перстневидноклеточного рака желудка в группах больных, получивших хирургическое и комбинированное лечение

Вид лечения	Стадия				
	I	II	III	IV	Всего
Хирургия	30 (41,7%)	21 (29,2%)	18 (25,0%)	3 (4,2%)	72
Периопер. ХТ	6 (11,8%)	14 (27,4%)	31 (60,8%)	0 (0%)	51
Всего:	36	35	49	3	123

В группе периоперационного лечения мы провели анализ отдаленных результатов, полагаясь и на клиническую стадию ввиду ее более точного определения с помощью КТ с в/в контрастированием и эндо-УЗИ, и на патологоанатомическую стадию ввиду некоторой погрешности предоперационного стадирования. У больных перстневидноклеточным раком желудка II стадии (клинической) отдаленные результаты после комбинированного лечения имели тенденцию к улучшению в сравнении с группой хирургического лечения. 2-летняя выживаемость составила 90,9% против 71,4%, однако различия статистически недостоверны ($\chi^2=2.450$; $p=0.12$) (Рисунок 24).

Анализ результатов лечения при I стадии (клинической) проведен не был ввиду малого количества больных в группе периоперационного лечения (6 пациентов).

При перстневидноклеточном раке III стадии (клинической) показатели выживаемости в группе периоперационного лечения находятся на более высоком уровне. Медиана ОВ, 2-летняя выживаемость составила 49 месяцев, 74,8% против 9 месяцев, 26,7%. Выявлены статистически значимые различия ($\chi^2=8.645$; $p=0.0033$) (Рисунок 25).

ОВ после комбинированного лечения у больных ПКР IIст.

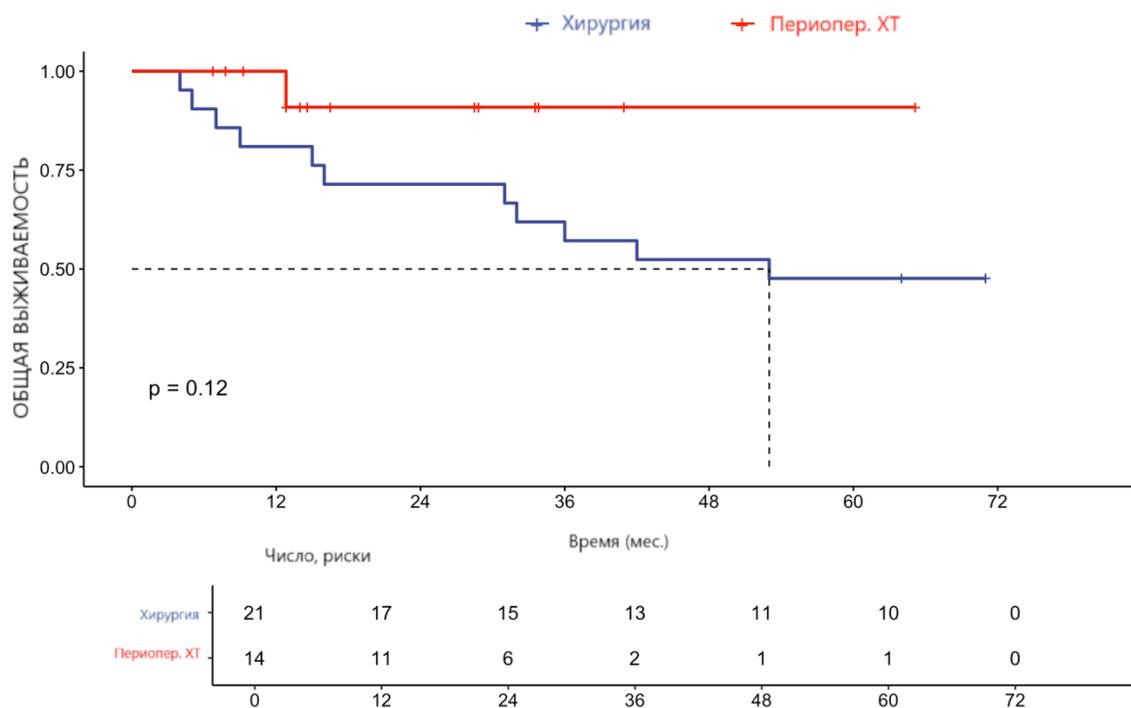


Рисунок 24 - Общая выживаемость после хирургического и комбинированного лечения у больных ПКР II стадии (клинической)

ОВ после комбинированного лечения у больных ПКР IIIст.

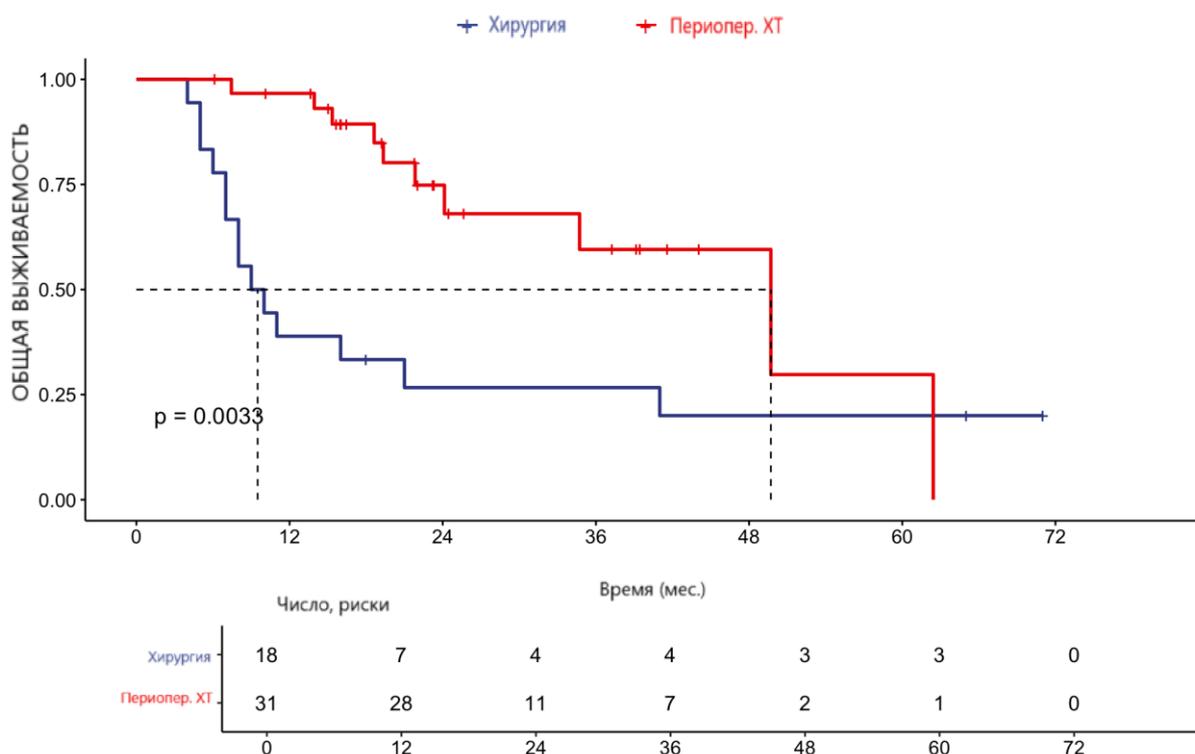


Рисунок 25 - Общая выживаемость после хирургического и комбинированного лечения у больных ПКР III стадии (клинической)

При сравнении непосредственно двух схем химиотерапии в группе больных ПКР с III стадией (клинической) отмечено достоверное улучшение результатов выживаемости при использовании режима FOLFIRINOX в сравнении с режимом FLOT и хирургического лечения ($\chi^2=8.973$; $p=0.011$) (Рисунок 26). 2-х летняя выживаемость составила 84,8% в группе FOLFIRINOX, 64,3% в группе FLOT, 26,7% в группе хирургического лечения.

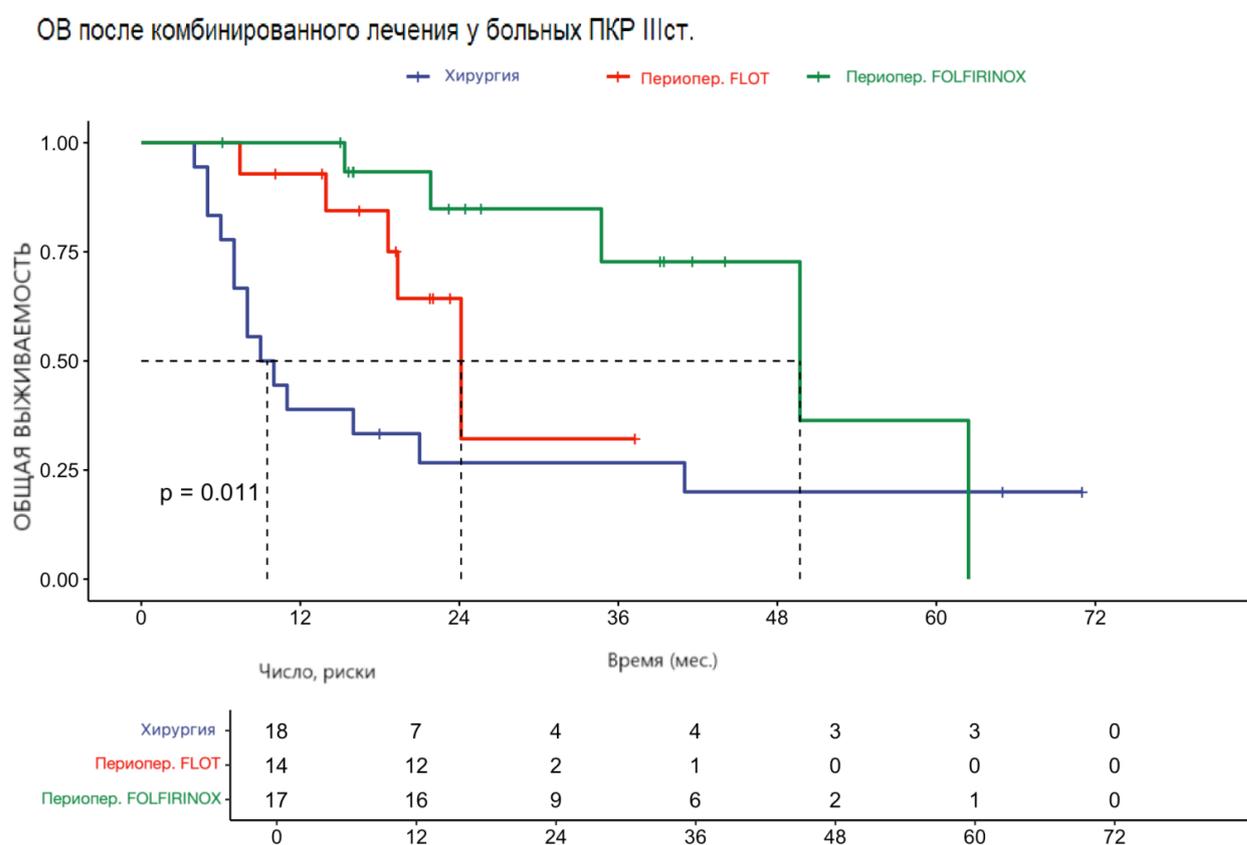


Рисунок 26 - Общая выживаемость после хирургического и комбинированного лечения у больных ПКР III стадии (клинической)

Ввиду ограниченности предоперационного стадирования рака желудка с помощью КТ и эндо-УЗИ был проведен анализ отдаленных результатов комбинированного лечения у больных перстневидноклеточным раком после патологоанатомического исследования операционного материала.

У больных перстневидноклеточным раком желудка I стадии (патологоанатомической) отдаленные результаты после комбинированного

лечения оказались примерно одинаковыми в сравнении с группой хирургического лечения, хотя различия статистически недостоверны. 2-летняя выживаемость составила 96,7% против 93,7% ($\chi^2=0.369$; $p=0.54$) (Рисунок 27).

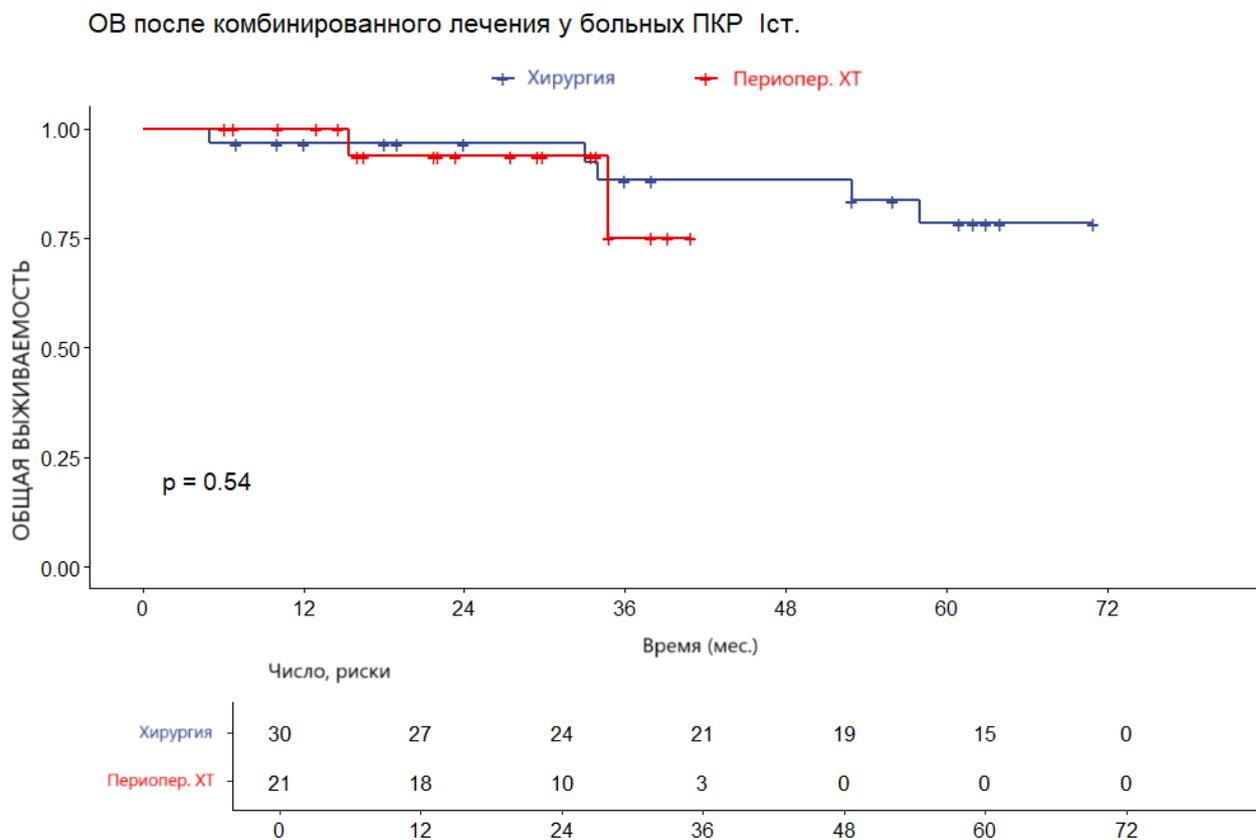


Рисунок 27 – Общая выживаемость после хирургического и комбинированного лечения у больных ПКР Iст (патологоанатомической)

Начиная со II стадии (патологоанатомической) кривая выживаемости при применении периоперационной химиотерапии располагается на чуть более высоком уровне в сравнении с группой хирургического лечения. 2-летняя выживаемость составила 71,3% против 71,4%, однако различия статистически недостоверны ($\chi^2=0.585$; $p=0.44$) (Рисунок 28).

При перстневидноклеточном раке III стадии (патологоанатомической) показатели выживаемости находятся уже на более высоком уровне в сравнении с группой хирургического лечения (медиана ОВ, 2-летняя выживаемость: 49 месяцев, 76,2% против 9 месяцев, 26,7%. Отмечена тенденция к статистически значимым различиям ОВ ($\chi^2=3.411$; $p=0.065$) (Рисунок 29).

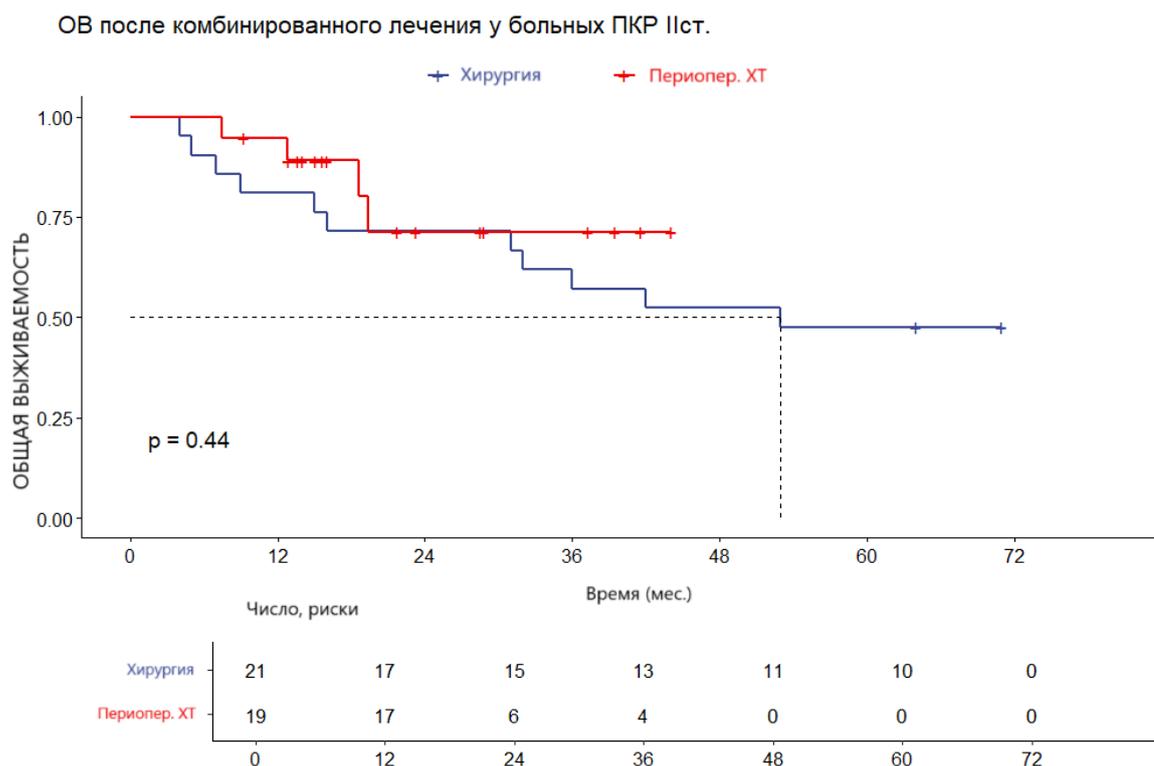


Рисунок 28 – Общая выживаемость после хирургического и комбинированного лечения у больных ПКР II стадии (патологоанатомической)

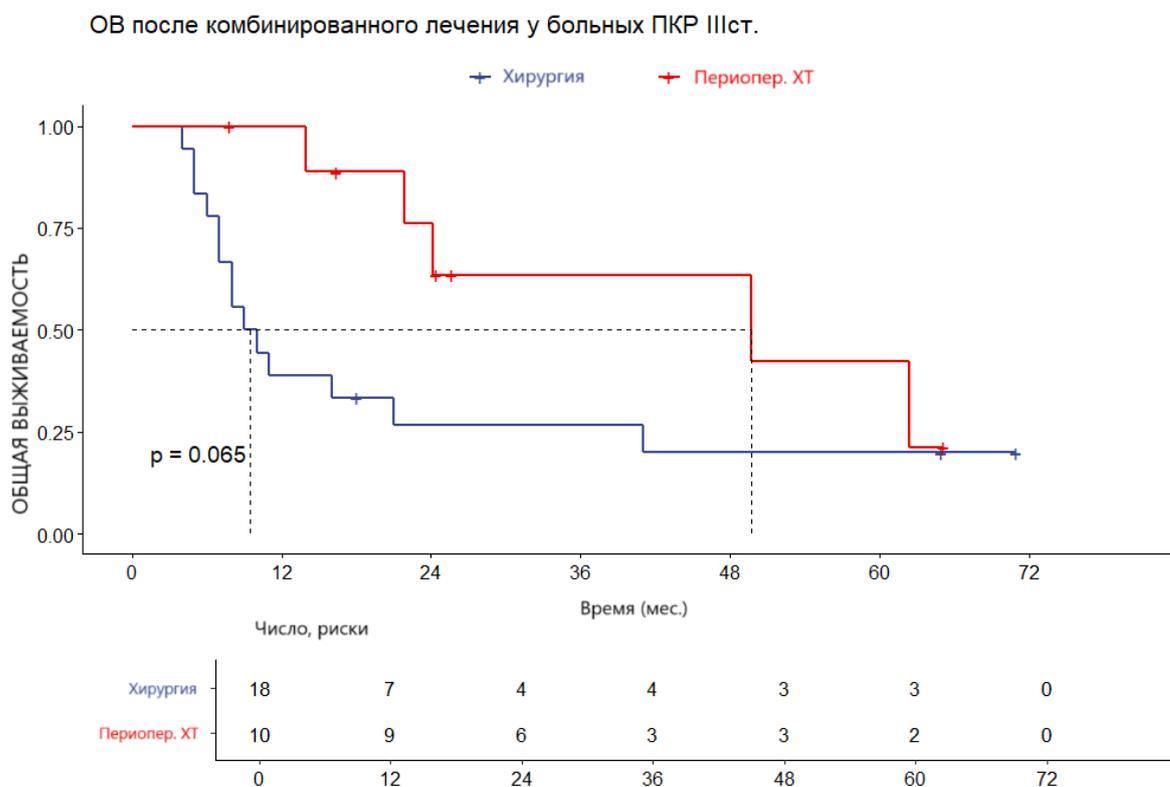


Рисунок 29 – Общая выживаемость после хирургического и комбинированного лечения у больных ПКР III стадии (патологоанатомической)

Однако, при сравнении непосредственно двух режимов химиотерапии данная тенденция не прослеживается. Возможно, это связано с малым числом пациентов, получивших химиотерапию в режиме FLOT ($\chi^2=3.885$; $p=0.14$) (Рисунок 30).

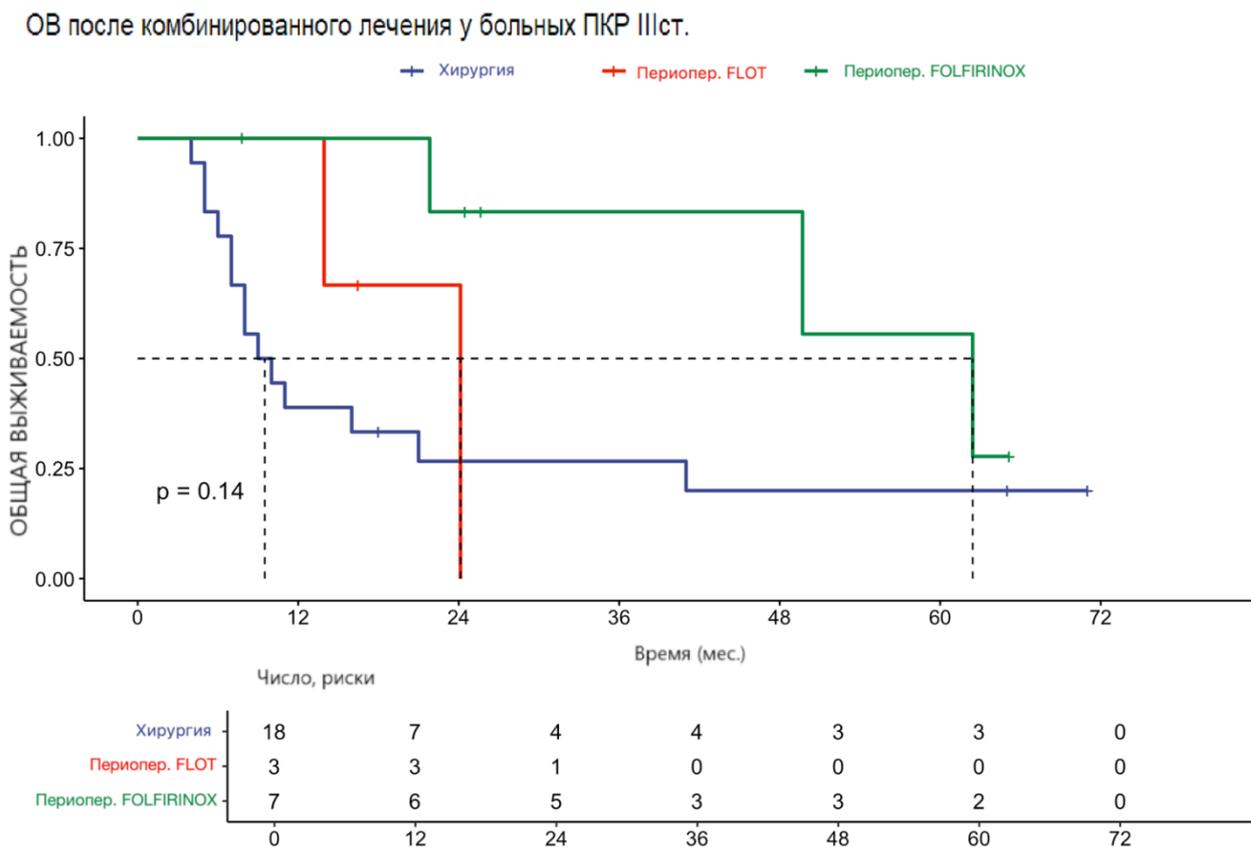


Рисунок 30 – Общая выживаемость после хирургического и комбинированного лечения у больных ПКР IIIст. (патологоанатомической)

В нашем исследовании мы не обнаружили статистически значимого улучшения отдаленных результатов за счет применения периоперационной химиотерапии у больных с относительно одинаковой распространенностью опухолевого процесса. Тем не менее, периоперационная химиотерапия в сравнении с хирургическим лечением имеет тенденцию к улучшению отдаленных результатов в общей группе пациентов, особенно за счет применения режима FOLFIRINOX.

Возможно, это связано с тем, что у части пациентов, получивших предоперационное лечение случилось снижение исходной, более

распространенной стадии опухоли. В связи с этим, ниже мы привели данные о снижении стадии опухолевого процесса (downstaging) и получении полного патоморфологического ответа на фоне предоперационной химиотерапии у больных перстневидноклеточным раком и аденокарциномой. При изучении патоморфологического ответа опухоли на лечение морфологический диагноз пациентов основывался на заключении предоперационного (биопсийного) материала (Таблица 16).

Таблица 16 - Частота выявления патоморфоза опухоли у больных, получивших периоперационную химиотерапию

TRG	Кишечный рак (n=257)	Диффузный рак (n=71)
I	42 (16,3%)	6 (8,5%)
II	34 (13,2%)	11 (15,5%)
III	63 (24,5%)	24 (33,8%)

Если взять во внимание полученные результаты, можно предположить, что у больных перстневидноклеточным раком желудка можно ожидать полный/частичный патоморфологический ответ опухоли, снижение клинической стадии и улучшение отдаленных результатов на фоне периоперационной химиотерапии. Тем не менее, частота полного патоморфологического ответа при кишечном раке желудка отмечена вдвое чаще, чем при диффузном раке ($p=0.1$). Необходимо дальнейшее изучение данного вопроса на более крупном клиническом материале.

3.1.5 Частота встречаемости MSI, PD-L1 (CPS), HER2 при дискогезивных карциномах желудка

В исследование было включено 600 больных раком желудка, которым в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было выполнено радикальное хирургическое

лечение [141]. Пациенты с IV стадией, первично-множественными опухолями, опухолями нейроэндокринной природы были исключены из исследования.

При гистологическим исследованием операционного материала тип опухоли по P.Lauren расценен, как кишечный у 251 (44,9%) пациентов; диффузный – 120 (21,5%); смешанный – 97 (17,5%); неклассифицируемый – 90 (16,1%). У пациентов с полным патоморфологическим (42 пациента) ответом на предоперационное лечение оценка опухоли по P.Lauren проводилась по заключениям биопсийного материала: кишечный – 33 (63,5%) случаев; диффузный – 12 (23,1%); смешанный – 6 (11,5%); неклассифицируемый – 1 (1,9%).

Частота гиперэкспрессии HER2 составила 5,2% (5/96) случаев при диффузном раке, 20,4% (37/181) случаев при кишечном раке, 10,1% (7/69) случаев при смешанном раке ($p=0.0029$).

Частота встречаемости MSI составила 3,3% (4/120) случаев при диффузном раке, 11,2% (28/251) случаев при кишечном раке, 7,3% (7/97) случаев при смешанном раке ($p=0.0378$).

Экспрессия PD-L1 (CPS>1) составила 42,3% (11/26) случаев при диффузном раке, 59,4% (35/59) случаев при кишечном раке, 27,3% (9/33) случаев при смешанном раке ($p=0.006$) (Таблица 17).

При проведении анализа частоты встречаемости биомаркеров РЖ у пациентов с полным патоморфологическим ответом выявлено, что только у одного пациента с кишечным раком выявлен MSI-H-статус (1/33). Во всех остальных случаях микросателлитной нестабильности выявлено не было. Гиперэкспрессия HER2 была выявлена у 4 пациентов с кишечным раком и у 1 пациента со смешанным раком. Экспрессия PD-L1 (CPS >1) была выявлена у 5 пациентов: у 4 с кишечным раком и у 1 со смешанным. При диффузном раке не было отмечено ни одного маркера РЖ.

Таблица 17 - Частота встречаемости маркеров в зависимости от типа опухоли по P.Lauren

Маркеры	Кишечный рак (n=251)	Диффузный рак (n=120)	Смешанный рак (n=97)	Неклассифицируемый рак (n=90)	<i>P-value</i>
HER2-статус					
Отрицательный	144 (79,6%)	91 (94,8%)	62 (89,9%)	57 (89,1%)	0.0029
Положительный	37 (20,4%)	5 (5,2%)	7 (10,1%)	7 (10,9%)	
MSS	223 (88,8%)	116 (96,7%)	90 (92,7%)	78 (86,7%)	0.0378
MSI	28 (11,2%)	4 (3,3%)	7 (7,3%)	12 (13,3%)	
PD-L1 (CPS)					
<1	24 (40,6%)	15 (57,7%)	24 (72,7%)	3 (25%)	0.006
>1	35 (59,4%)	11 (42,3%)	9 (27,3%)	9 (75%)	

Нами изучена частота встречаемости вышеуказанных клинически значимых опухолевых маркеров в группе дискогезивных/перстневидноклеточных карцином по ВОЗ (2010 год). Выявлено, что MSI встречалась в 2,5% (2/79) случаев; гиперэкспрессия HER2 – в 2,9% (2/68) случаев; PD-L1 (CPS>1) – в 42,1% (8/19) случаев.

3.1.6 Обсуждение

В ходе проведённого исследования были установлены следующие клинимоρφологические особенности перстневидноклеточного рака желудка.

Анализ распределения пациентов продемонстрировал, что перстневидноклеточный рак чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин (53,7% и 46,3; $p < 0.00001$). Данная гистологическая форма рака желудка значительно чаще встречается у лиц молодого возраста в сравнении с аденокарциномой (41,9% против 24,7%; $p < 0.0001$). При перстневидноклеточном раке более высокий процент раннего рака по сравнению с аденокарциномой (16,4% против 15,1%).

Выживаемость пациентов с перстневидноклеточным раком желудка не показала значимых различий в зависимости от пола. Однако у больных младше 55 лет она была достоверно выше по сравнению с пациентами старше 55 лет ($p=0,016$).

Частота радикальных (R0) резекций при перстневидноклеточном раке значительно ниже, чем при аденокарциноме (89,3% против 94,5%; $p=0,001$). Эта форма характеризуется преобладанием язвенно- и диффузно-инфильтративного типа макроскопического роста. Перстневидноклеточный рак реже локализуется в верхней трети желудка по сравнению с аденокарциномой (8,0% против 20,4%; $p<0,0001$), что связано с меньшей частотой выполнения проксимальных резекций желудка (2,3% против 13,1%; $p<0,00001$).

Перстневидноклеточный рак чаще метастазирует в регионарные лимфатические узлы в сравнении с аденокарциномой в случае, когда опухоль не прорастает мышечную оболочку (16,3% против 14,3%; $p=0.738$). В случае прорастания мышечной оболочки частота метастазирования при перстневидноклеточном раке ниже, чем при аденокарциноме (53,3% против 60,8%; $p=0.06$). При перстневидноклеточном раке отмечается более высокий процент метастазирования непосредственно в перигастральную клетчатку и клетчатку сальников в сравнении с аденокарциномой (7,3% против 4,2%; $p=0.032$).

Дополнительно была проанализирована выживаемость пациентов с перстневидноклеточным раком с учетом глубины опухолевой инвазии. При раннем перстневидноклеточном раке желудка (T1a и T1b) в сравнении с аденокарциномой 5-летняя выживаемость примерно сопоставима, когда опухоль не прорастает мышечную оболочку - 84,9% при раннем перстневидноклеточном раке и 88,1% при ранней аденокарциноме ($p=0.53$). При распространении опухоли на мышечную оболочку и глубже выживаемость больных ухудшается и становится сопоставима с выживаемостью при аденокарциноме (медиана ОВ 38 месяцев, 50,7% и 39,5% против 47 месяцев, 57,4% и 43,9%; $p=0.41$).

Мы также сравнили результаты хирургического лечения у пациентов диффузным раком желудка дистальной локализации в зависимости от объема хирургического вмешательства. Нам удалось продемонстрировать, что 5-летняя выживаемость у пациентов в группе ДСРЖ была сопоставима с группой пациентов, которым провели ГЭ (58,8% и 60,3%, соответственно). Такие высокие показатели общей выживаемости связаны с тем, что в исследовании у 67,2% пациентов была I-II стадии опухолевого процесса.

В ходе контрольного обследования в группе дистальной субтотальной резекции желудка обнаружены рецидивы заболевания в 12,7% всех случаев рецидива (8/63) и из них у 7 пациентов первичная опухоль была локализована в антральном отделе желудка. В группе пациентов, которым провели гастрэктомию выявлен 1 случай интрамурального рецидива, что в очередной раз подтверждает агрессивную биологию диффузного рака и его потенциал к развитию интрамуральных рецидивов в зоне эзофаго-энтероанастомоза, несмотря на радикальное хирургическое вмешательство. Несмотря на схожие результаты общей выживаемости между двумя группами, частота интрамуральных рецидивов в группе дистальной субтотальной резекции желудка выше в сравнении с группой гастрэктомии ($p=0.3$). Можно предположить, что у пациентов с диффузным раком желудка дистальной локализации гастрэктомию является наиболее безопасным и радикальным методом хирургического лечения, и ДСРЖ можно рассматривать лишь в отдельных случаях, когда полное удаление желудка сопряжено с высокими операционными рисками для пациента. Тем не менее, выбор оперативного вмешательства должен быть тщательно взвешенным.

Мы также сравнили результаты комбинированного лечения у больных перстневидноклеточным раком (операция и периоперационная химиотерапия + операция). За основу стадирования опухолевого процесса в группе хирургического лечения была использована только патологоанатомическая стадия, поскольку на тот исторический период не было необходимости в более углубленном изучении глубины инвазии опухоли, статуса парагастральных лимфатических узлов с помощью КТ и эндо-УЗИ. В группе периоперационного

лечения мы провели анализ отдаленных результатов, полагаясь и на клиническую стадию, и на патологоанатомическую стадию. Комбинированное лечение (периоперационная химиотерапия + хирургическое вмешательство) у больных перстневидноклеточным раком имеет тенденцию к улучшению отдаленных результатов лечения в сравнении с чисто хирургическим лечением, особенно в группе пациентов, получивших FOLFIRINOX. Требуются дальнейшие исследования пользы периоперационной химиотерапии при перстневидноклеточном раке на более крупном клиническом материале.

Мы также продемонстрировали, что при диффузном и дискогезивном/перстневидноклеточном раке желудка частота встречаемости клинически значимых опухолевых маркеров (HER2, MSI, PD-L1 (CPS)) достоверно ниже в сравнении с кишечным/смешанным раком.

Это свидетельствует о том, что на сегодняшний день значительно реже удастся использовать новые эффективные методы лекарственного лечения с применением таргетной/иммунотерапии у больных с диффузным/дискогезивным раком в сравнении с кишечным раком желудка. Дальнейший поиск маркеров при диффузном/дискогезивном раке необходим для оптимизации лечебной тактики у данной когорты больных.

3.2 Новые гистологические и иммуногистохимические факторы прогноза и их влияние на клинико-морфологические характеристики и выживаемость пациентов

3.2.1 Новые гистологические факторы прогноза

Доля перстневидноклеточного компонента у больных дискогезивными карциномами является малоизученной проблемой. Прорастание серозной оболочки желудка создает оптимальные условия для интраперитонеальной диссеминации опухолевых клеток и при диффузном типе РЖ (дискогезивной карциноме) может иметь решающее значение для реализации его

злокачественного потенциала. Цель нашего исследования – оценка выживаемости больных дискогезивной карциномой после хирургического лечения в зависимости от доли перстневидных клеток и глубины инвазии опухоли в сравнении с другими типами РЖ по классификации P. Lauren.

У 315 больных РЖ, оперированных в объеме гастрэктомии или резекции желудка в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ в 2016-2018гг., проведен пересмотр гистологических препаратов операционного материала с целью уточнения типа РЖ по классификации P. Lauren, доли перстневидных клеток, pT, pN. Тип РЖ (кишечный, диффузный, смешанный, неклассифицируемый) определялся с учетом полуколичественной оценки диффузного и кишечного компонентов опухоли, а также их сочетания. В случае выявления карцином смешанного строения, т.е. состоящих не менее чем из двух самостоятельных гистологических типов РЖ, в них выполнялся полуколичественный расчет доли каждого из компонентов (с индивидуальным указанием глубины инвазии каждого компонента). Расчет долей осуществлялся путем вычисления среднего арифметического показателя доли каждого компонента (%) с учетом всех микропрепаратов, содержащих первичную опухоль. В свою очередь, доля перстневидноклеточного компонента рассчитывалась путем полуколичественного подсчета количества перстневидных клеток относительно общего количества клеток рака с дискогезивным (диффузным) типом роста, варьируя 0 до 100%. В случае выявления в слизистых озерах муцинозной аденокарциномы свободно флоттирующих перстневидных клеток (при отсутствии у них диффузного роста) последние не включались в оценку доли перстневидноклеточного рака.

5-летняя общая выживаемость (5ОВ) в группе больных дискогезивной карциномой составила 51,1%, в группах кишечного и смешанного РЖ – 58,7% и 26,4% соответственно, $p=0,00001$, (Рисунок 31). Различия в выживаемости у больных дискогезивной карциномой и кишечным раком не достоверны, $p=0,08$; Log-Rank test, $p=0,3$. Показатель 5-ОВ при смешанном типе РЖ достоверно ниже, чем у пациентов диффузным ($p<0,03$; Log-Rank test, $p=0,0078$) и кишечным ($p=0,00000$; Log-Rank test, $p=0,00001$) типами РЖ.

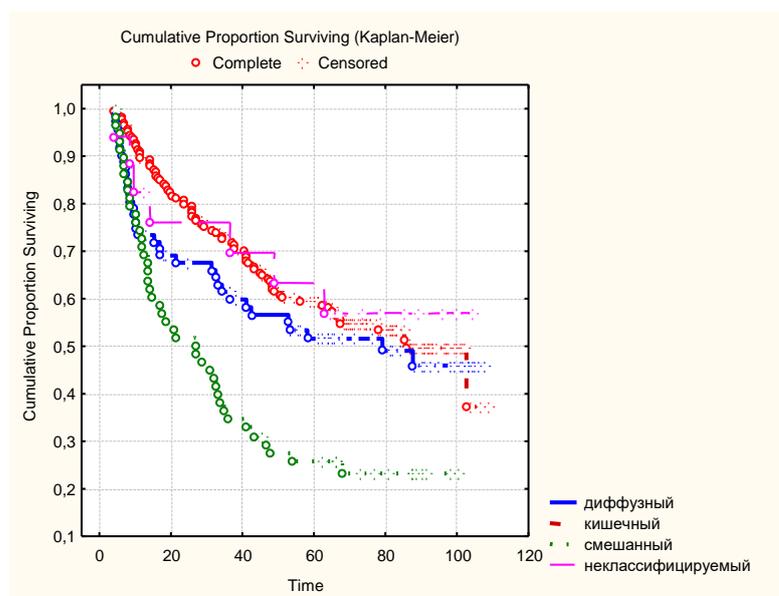


Рисунок 31 - Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от типа опухоли по классификации Lauren

Медиана выживаемости в группах диффузного, кишечного и смешанного РЖ составила 71,2мес., 85,7 мес. и 24,4мес. соответственно. При неклассифицируемом типе РЖ 5-ОВ составила 63,1%, в связи с малой численностью наблюдений больные этой группы в дальнейший анализ не включались. Показатели 5-ОВ и медиана выживаемости в сравниваемых группах в зависимости от глубины инвазии опухоли представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Отдаленные результаты хирургического лечения РЖ в зависимости от глубины инвазии опухоли

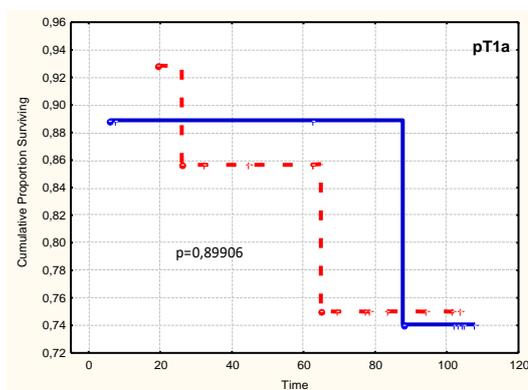
	Тип рака желудка по классификации Lauren						<i>p-value</i>
	Кишечный (n=166)		Диффузный (n=72)		Смешанный (n=60)		
	5-ОВ %	Медиана мес.	5-ОВ %	Медиа на мес.	5- ОВ %	Медиа на мес.	
pT1a	85,7	Н.д.	88,2	Н.д.	-	-	0,89906
pT1b	74,1	Н.д.	74,4	Н.д.	-	-	0,95561
pT2	60,9	Н.д.	53,5	Н.д.	44,7	47,2	0,84352
pT3	58,6	Н.д.	42,1	41,8	36,2	21,6	0,29343

pT4a	49,5	51,0	35,7	10,1	18,8	16,4	0,00069
pT4b	38,9	21,5	0	7,8	0	7,9	0,04897
pT1a-T4b	58,7	85,7	51,1	71,2	26,4	24,4	0,00001
pT1a-T2	70,8	Н.д.	71,3	Н.д.	50,3	Н.д.	0,50976
pT4a-T4b	49,6	51,0	28,4	10,1	15,4	13,4	0,00003

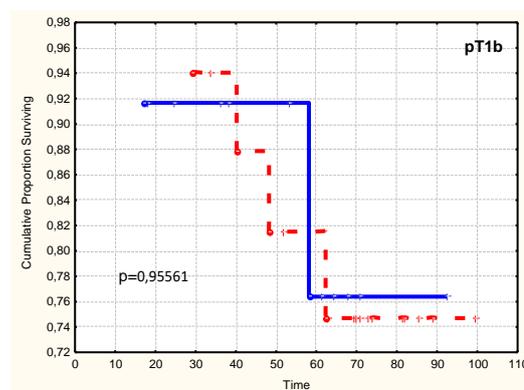
Различий в 5-летней ОВ РЖ разных типов по P. Lauren при pT1a, pT1b, pT2 не выявлено ($p > 0,05$) (Рисунок 32 а, б, в). Кривые выживаемости у больных диффузным и смешанным типами РЖ при pT3 располагаются на более низком уровне, чем у больных кишечным типом РЖ (Рисунок 32 d), однако различия статистически не достоверны ($p = 0,29$). У больных с глубиной инвазии pT4a и pT4b показатели 5-ОВ при кишечном типе достоверно лучше, чем при диффузном и смешанном типах РЖ (Рисунок 32 е, ф). Таким образом, если опухоль не прорастает серозную оболочку, показатели 5-ОВ у больных кишечным и диффузным типами РЖ практически не различаются – 70,8% и 71,3% (Рисунок 32 г). При смешанном типе pT1-2 РЖ 5-ОВ (50,3%) хуже, чем при других типах опухоли, однако различия не достоверны ($p < 0,3$).

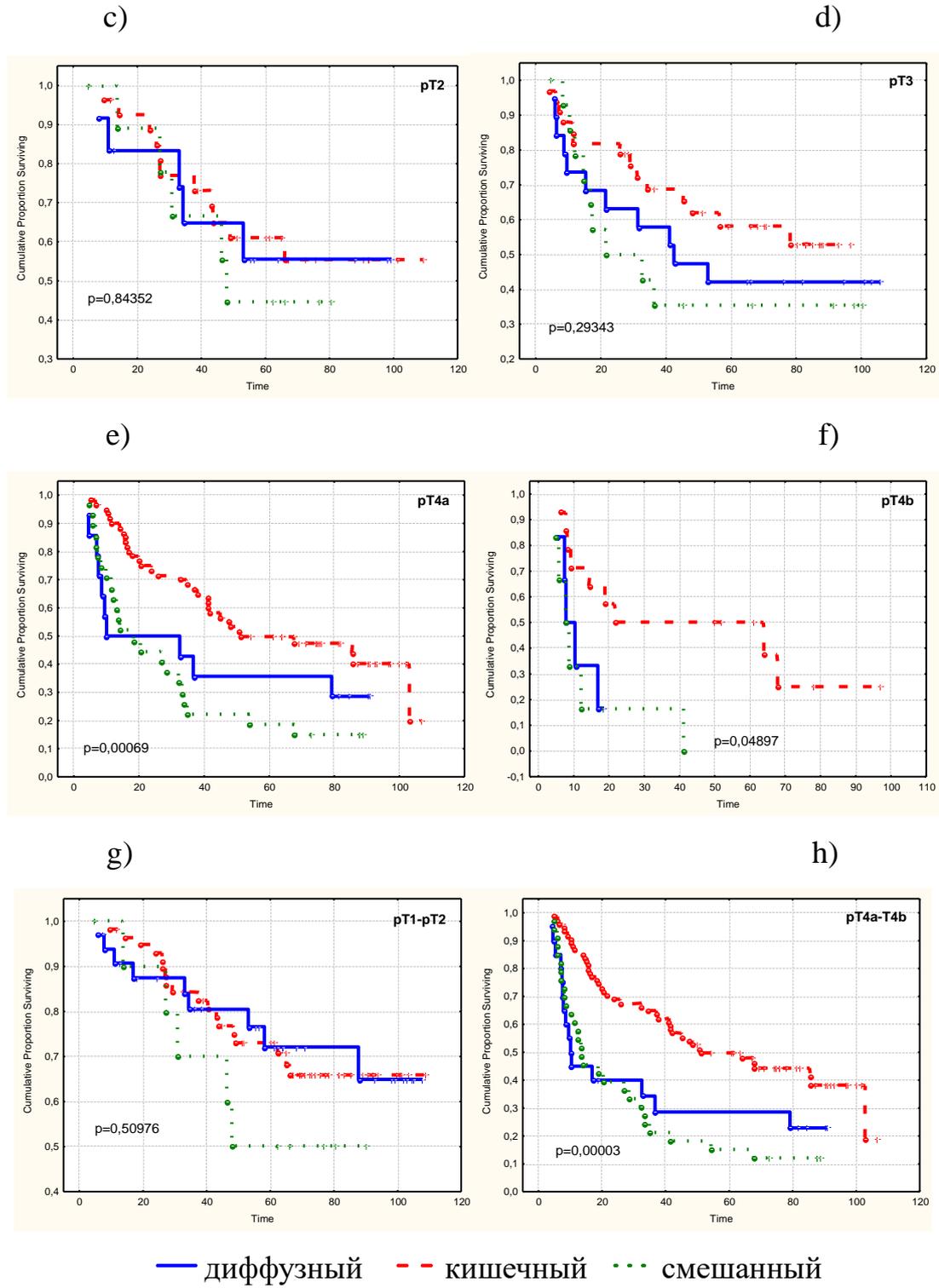
○ Complete + Censored

a)



b)





Рисунки 32 - Общая 5-летняя выживаемость больных при различных типах РЖ по классификации Lauren в зависимости от глубины инвазии опухоли

В случаях прорастания опухолью серозной оболочки показатель 5-ОВ у больных дискогезивной карциномой (диффузный тип по Р. Lauren) резко ухудшается по сравнению с кишечным типом РЖ (28,4% против 49,6%, $p=0,0027$;

Log-Rank test, $p=0,0215$) и становится сопоставим с 5-ОВ при смешанном типе РЖ (15,4%, $p=0,897$; Log-Rank test, $p=0,641$) (Рисунок 32 h).

Среднее количество лимфогенных метастазов у больных РЖ диффузного типа оказалось достоверно меньше, чем при кишечном и смешанном типах ($2,15\pm 4,39$ против $3,58\pm 5,04$ и $6,73\pm 7,51$, соответственно, $p<0,001$). Поражение лимфатических узлов (N+) у больных РЖ диффузного типа наблюдалось реже, чем при кишечном и смешанном типах РЖ при любой глубине инвазии: при опухолях, прорастающих серозную оболочку, - 50% против 73,3% и 85,3%, $p<0,05$; при pT3 – 42,1% против 66,7% и 66,7%, $p>0,05$; pT1-T2 – 9% против 36,2% и 81,8%, $p<0,01$.

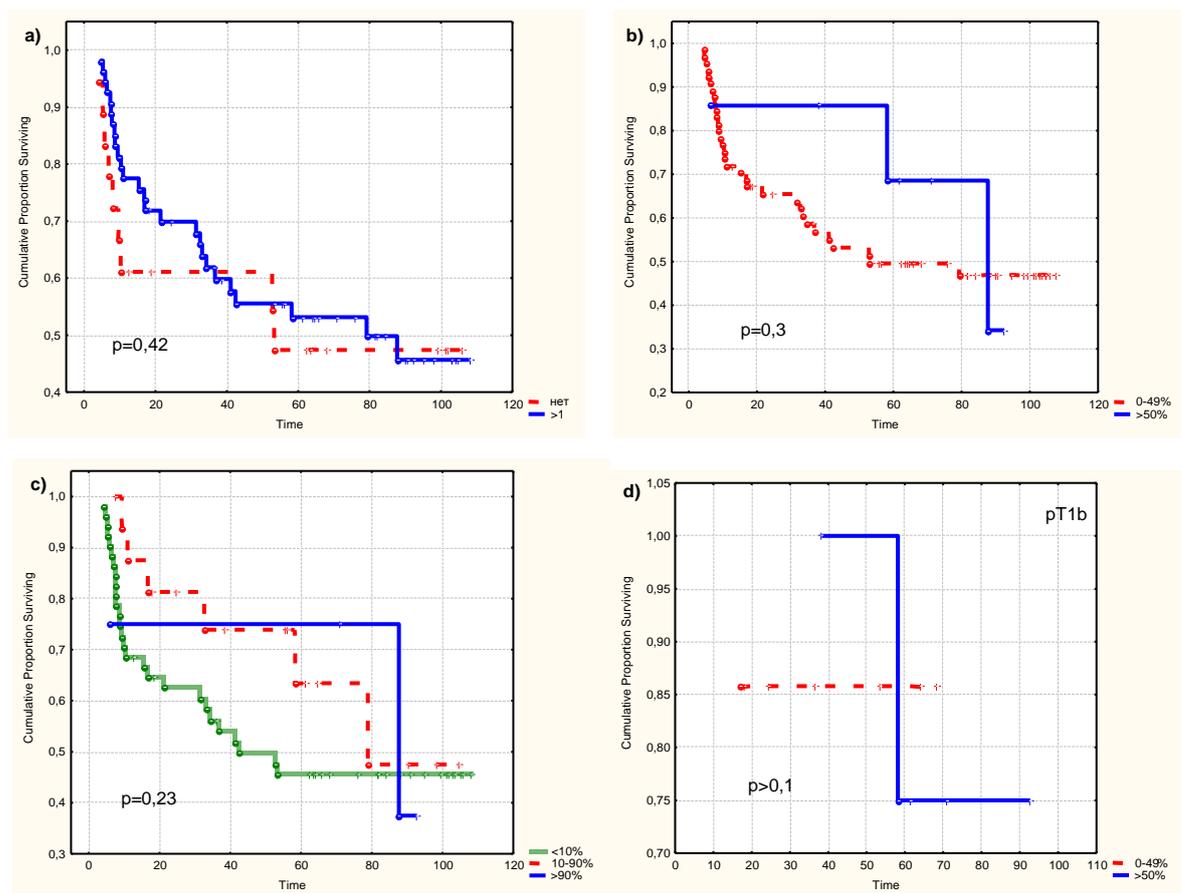
Во всей группе перстневидные клетки (в любом количестве) присутствовали у 84 (26,7%) из 315 больных. Из 72 больных РЖ диффузного типа перстневидные клетки выявлены в 54 (75%) наблюдениях. Более 50% клеток опухоли (соответственно Классификации ВОЗ, 2000 г. были перстневидными лишь у 7 (9,7%) пациентов, более 90% (соответственно Консенсусу по дискогезивным карциномам – у 4 (5,5%) пациентов, от 10% до 90% - у 17 (23,6%), менее 10% - у 51 (70,9%). Таким образом, при использовании полуколичественного метода определения доли различных компонентов опухоли, дискогезивная карцинома без перстневидных клеток составляет 25% всего диффузного РЖ, а перстневидноклеточный рак (Классификация ВОЗ опухолей пищеварительной системы, 2000 г.) – лишь 9,7%. Еще у 65,3% дискогезивная карцинома содержит менее 50% перстневидных клеток.

Выживаемость больных дискогезивной карциномой в зависимости от количества перстневидных клеток представлена на рисунке 33.

Общая выживаемость у больных диффузным РЖ без перстневидных клеток и диффузным РЖ, в котором они присутствуют, достоверно не различается (Рисунок 33 а), хотя показатели 5-ОВ и медиана ОВ несколько выше во второй группе (53,0% против 46,7%, $p=0,42$; 78,0 месяцев против 53,0 мес.).

Если в опухоли более 50% клеток были перстневидными (перстневидноклеточный рак), то 5-ОВ и медиана ОВ оказались лучше, чем у

больных диффузным РЖ, в котором перстневидные клетки присутствовали в меньшем количестве или отсутствовали (Рисунок 33 b), однако различия статистически не достоверны. Показатель 5-ОВ при перстневидноклеточном диффузном раке составил 66,7%, медиана не достигнута, при неперстневидноклеточном диффузном РЖ – 49,4%, $p=0,3$; медиана – 53,0 мес.

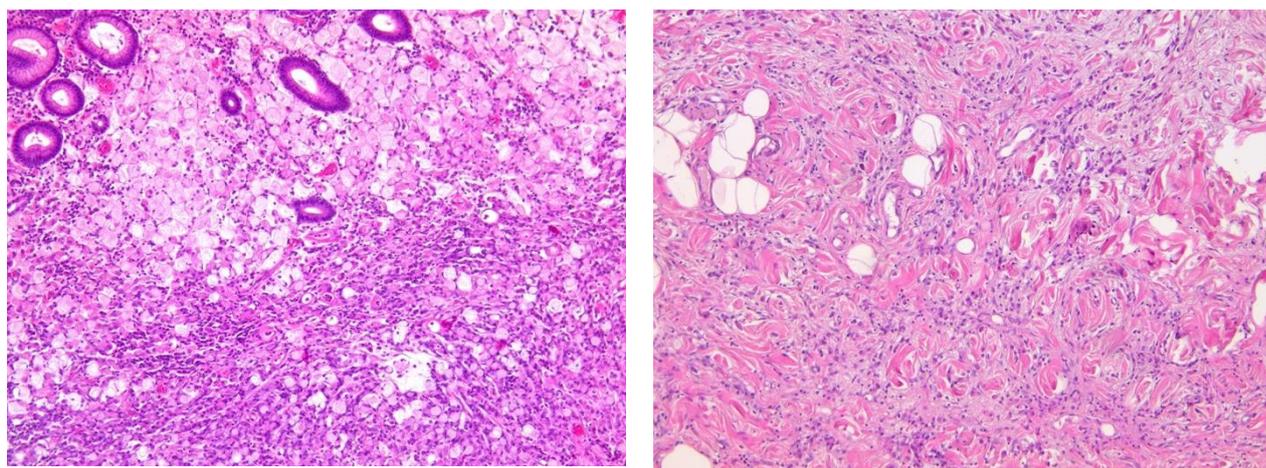


Рисунки 33 - Выживаемость больных дискогезивной карциномой в зависимости от количества перстневидных клеток

Анализ отдаленных результатов в зависимости от доли перстневидных клеток, присутствующих в опухоли, в соответствии с критериями, определенными международным консенсусом по дискогезивным карциномам, также не выявил достоверных различий (Рисунок 33 c), хотя тенденция к улучшению показателей по мере увеличения доли перстневидных раковых клеток прослеживается. При дискогезивных карциномах, содержащих более 90%, от 10 до 90% и менее 10%

перстневидных клеток, 5-ОВ составила 75%, 63,6%, 45,1%, $p=0,23$; медиана – не достигнута, 75,8 и 42,3 месяцев, соответственно.

У 30 (55,5%) из 54 больных с перстневидными клетками в опухоли глубина инвазии перстневидными клетками была меньше, чем глубина инвазии всей опухоли. Изучение зависимости доли перстневидных клеток от глубины инвазии диффузного рака показало, что по мере увеличения глубины инвазии содержание в опухоли перстневидных клеток уменьшается (Рисунок 34 а, б). Наибольший процент перстневидных клеток обнаруживается при локализации опухоли в пределах слизистого и подслизистого слоев стенки – 27,5% при pT1a, 43,0% - при pT1b. При врастании опухоли в мышечный слой доля перстневидных клеток составляет 12,0%, при инвазии субсерозного слоя – 11,2%, серозной оболочки – 8,3%.



А – содержание перстневидных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки около 90% и заметно снижается в подслизистом слое (нижняя половина снимка).

Б – перстневидные клетки практически не встречаются в зоне инвазии опухоли в большой сальник.

Рисунок 34 - Уменьшение доли перстневидных клеток в диффузном раке желудка по мере увеличения глубины инвазии опухоли, окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$

В группе перстневидноклеточного РЖ ранний рак (pT1a-T1b) имелся у 85,7% (6 из 7) больных, в группе неперстневидноклеточного диффузного рака (<50% или 0% перстневидных клеток) у 23,1% (15 из 65), $p < 0,002$.

В группах, сформированных согласно критериям консенсуса по дискогезивным карциномам, ранний рак наблюдался среди больных с “чистым” перстневидноклеточным РЖ (>90% перстневидных клеток) у 75% пациентов, в группе перстневидноклеточный рак/дискогезивная карцинома (>10 - <90%) у 47,1%, в группе дискогезивная карцинома (<10% перстневидных клеток) – у 19,6%. Различия между первой и второй группой достоверны ($p < 0,04$). В связи с малой численностью наблюдений оценка выживаемости в зависимости от количества перстневидных клеток (<50% или $\geq 50\%$) среди больных с одинаковой глубиной инвазии опухоли оказалась возможной лишь в группе пациентов с pT1b дискогезивной карциномой. Как было показано на рисунке 33d, показатель 5-ОВ составил 83,3%, если доля перстневидных клеток была более 50%, и 75% - если менее 50%, $p > 0,1$.

Для изучения опухолевого почкования (tumor budding) и плохо дифференцированных кластеров (ПДК) при дискогезивной карциноме проведен пересмотр гистологических препаратов после хирургического лечения в объеме ГЭ или резекции желудка у 288 больных РЖ, оперированных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2016-2018гг.

В анализ не включены больные РЖ pT1a стадии, поскольку при такой распространенности опухоли tumor budding и ПДК у больных кишечным, смешанным и неклассифицируемым типами РЖ в гистологическом препарате не встречались, а у больных дискогезивной карциномой их трудно дифференцировать от первичной опухоли, для которой характерно изолированное расположение опухолевых клеток. Опухолевые почки определялись как отдельные раковые клетки или кластеры клеток, содержащие до 4 раковых клеток, в препарате, окрашенном гематоксилином и эозином, с использованием объектива 20 \times в поле с наибольшим количеством почек с последующей оценкой пороговых значений: Vd1<5 почек, Vd2=5-9, Vd3=10-19, Vd4=20-29, Vd5 \geq 30.

ПДК, состоящие из ≥ 5 раковых клеток и не имеющие железистоподобной структуры, подсчитывались под объективом $\times 20$ в поле, содержащем наибольшее количество кластеров. Опухоли с < 5 , 5–9, 10–19, 20–29, ≥ 30 кластерами классифицировались как степени G1, G2, G3, G4, G5, соответственно.

Tumor-budding было выявлено у 71,2% (205 из 288) больных РЖ. При дискогезивной карциноме опухолевое почкование наблюдалось в 100% случаев, при кишечном типе – в 55,0%, смешанном – 96,7%. Различия в частоте встречаемости tumor budding у больных дискогезивной карциномой и РЖ кишечного типа статистически достоверны - $p=0,0000$. Различий при дискогезивной карциноме и РЖ смешанного типа не выявлено. Реже всего tumor budding наблюдалось у больных неклассифицируемым РЖ – 23,5%. Данные представлены в таблице 19.

Наиболее высокая плотность опухолевого почкования - Bd5 ($=/\geq 30$) достоверно чаще наблюдалась при дискогезивной карциноме по сравнению с другими типами (48,3% против 2,6% при кишечном типе, $p=0,0000$, 31,7% - при смешанном, $p=0,0851$).

Таблица 19 - Tumor-budding у больных РЖ в зависимости от типа опухоли по Lauren

	Тип РЖ по Lauren				Всего (n=288)
	Диффузный (n=60)	Кишечный (n=151)	Смешанный (n=60)	Неклассифицируемый (n=17)	
Кол-во больных с tumor-budding	60 (100,0%)	83 (55,0%)	58 (96,7%)	4 (23,5%)	205
		$P=0,0000$	$P=0,247$	$P=0,0000$	
Bd0 (0)	0	68 (42,2%)	2 (3,3%)	13 (76,5%)	83
Bd1 (1-4)	3 (5,0%)	27(17,9%)	0	4 (23,5%)	34
Bd2 (5-9)	4 (6,7%)	26 (17,2%)	5 (8,3%)	0	35

Продолжение таблицы 19

Bd3 (10-19)	16 (26,7%)	23 (15,2%)	21 (35,0%)	0	60
Bd4 (20-29)	8 (13,3%)	3 (2,0%)	13 (21,7%)	0	24
Bd5 (\geq 30)	29 (48,3%)	4 (2,6%)	19 (31,7%)	0	52
Среднее кол-во budding	35,2	5,8	30,9	0,5	16,8

При дискогезивной карциноме среднее количество опухолевых почек на одного пациента было достоверно больше, чем при кишечном типе РЖ ($35,2 \pm 27,9$ против $5,8 \pm 11,1$; $p=0,0000$), но существенно не отличалось от больных смешанной карциномой ($35,2 \pm 27,92$ против $30,9 \pm 27,94$; $p=0,99$).

Для оценки прогностической значимости tumor-budding пациенты с дискогезивной карциномой были разделены на две подгруппы относительно среднего количества опухолевых почек: на больных ($n=31$) с количеством опухолевых почек <35 и больных ($n=29$) с количеством опухолевых почек ≥ 35 . Пациенты с раком желудка остальных гистологических типов (недиффузный рак) также были распределены на две подгруппы относительно среднего количества опухолевых почек у пациентов, не относящихся к группе дискогезивной карциномы (12),: на подгруппы <12 ($n=157$) и ≥ 12 ($n=71$).

Общая 5-летняя выживаемость у больных недиффузным раком в подгруппе <12 была достоверно выше, чем в подгруппе ≥ 12 (53,5% против 38,6%, $p=0,00094$, Log-RankTest $p=0,006$) (Рисунок 35).

В отличие от недиффузного РЖ, при дискогезивной карциноме имеется тенденция к обратной зависимости общей выживаемости от плотности опухолевого почкования (Рисунок 36).

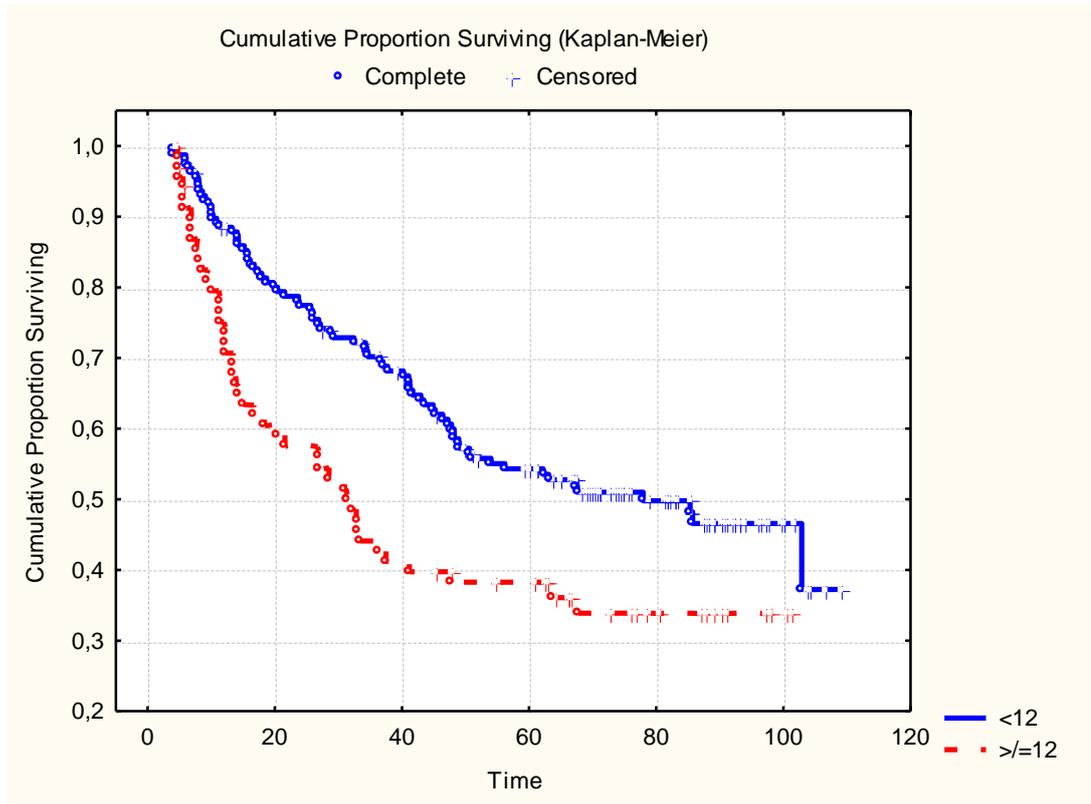


Рисунок 35 - Выживаемость при недиффузном РЖ в зависимости от количества tumor-budding (<12 vs ≥ 12)

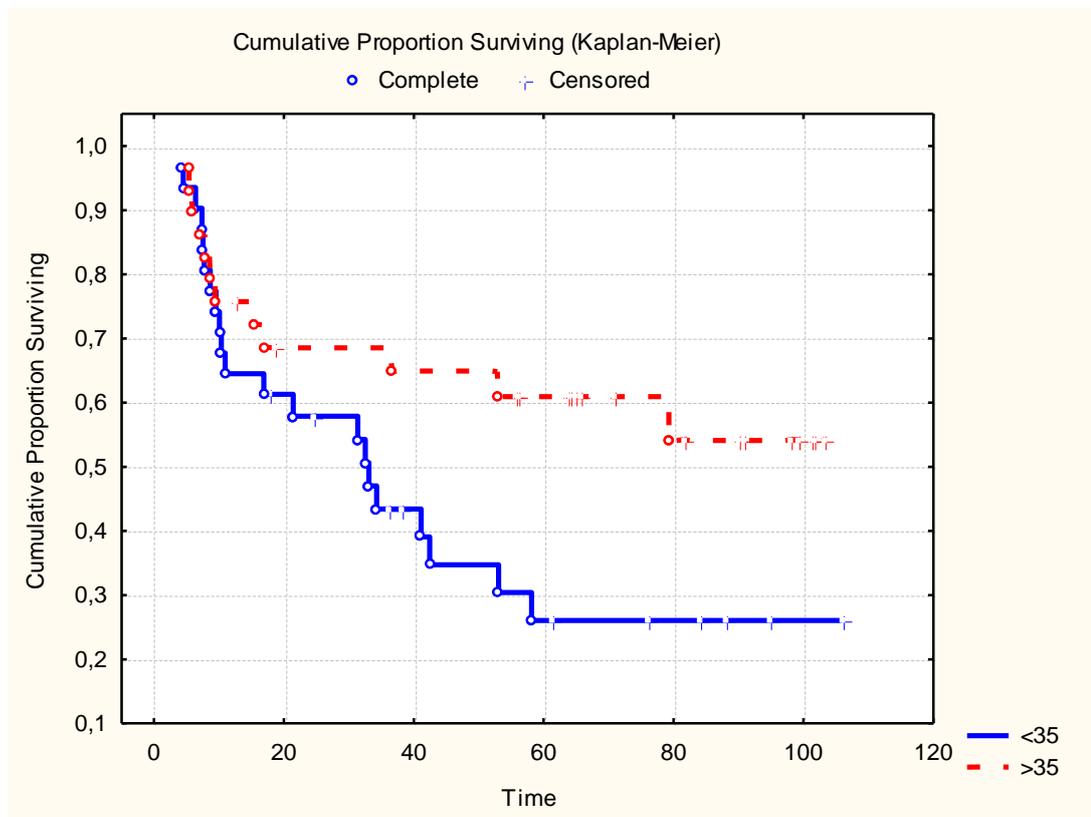


Рисунок 36 - Выживаемость при диффузном РЖ (pT1b-4b) в зависимости от количества tumor-budding (<35 vs ≥ 35)

Общая 5-летняя выживаемость у больных дискогезивным раком в подгруппе <35 оказалась достоверно меньше, чем в подгруппе ≥ 35 (26,0% против 60,4%, $p = 0,12$, Log-Rank Test $p=0,049$) (Рисунок 36). Полученные результаты нельзя объяснить большей распространенностью опухоли в подгруппе <35 . Соотношение I, II, III и IV стадий РЖ в подгруппе <35 составило 38,7%, 25,8%, 29,0% и 6,5%, в подгруппе ≥ 35 - 33,3%, 40,7%, 25,9% и 0%.

Численность наблюдений в нашем исследовании позволила оценить 5ОВ в зависимости от количества опухолевых почек (<35 vs ≥ 35) при одинаковой глубине инвазии дискогезивной карциномы только у больных с pT1b 5ОВ при pT1b диффузном РЖ составила 21,0%, если количество tumor-budding было <35 , и 100%, если ≥ 35 , $p=0,0307$, Log-Rank Test $p=0,0126$ (Рисунок 37).

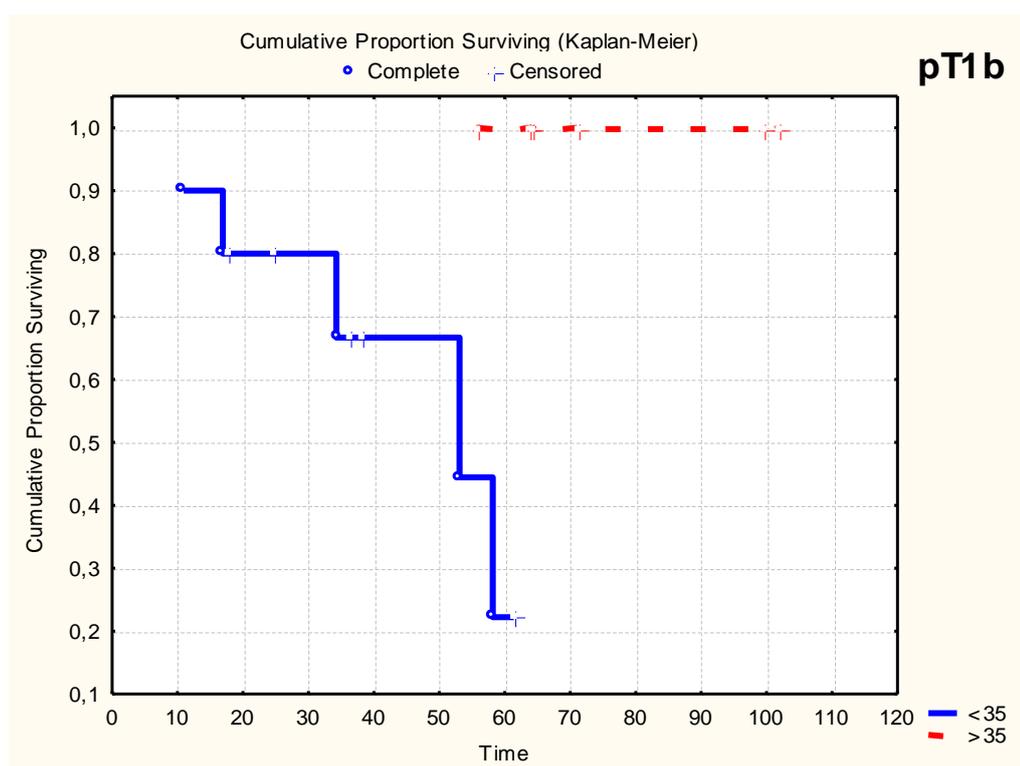


Рисунок 37 - Выживаемость при pT1b диффузном РЖ в зависимости от количества tumor budding (<35 vs ≥ 35)

Пятилетняя ОВ при pT4a диффузном РЖ составила 8,3%, если количество tumor-budding было <35 , и составила 39,5%, если ≥ 35 , $p=0,197$, Log-Rank Test $p=0,118$ (Рисунок 38).

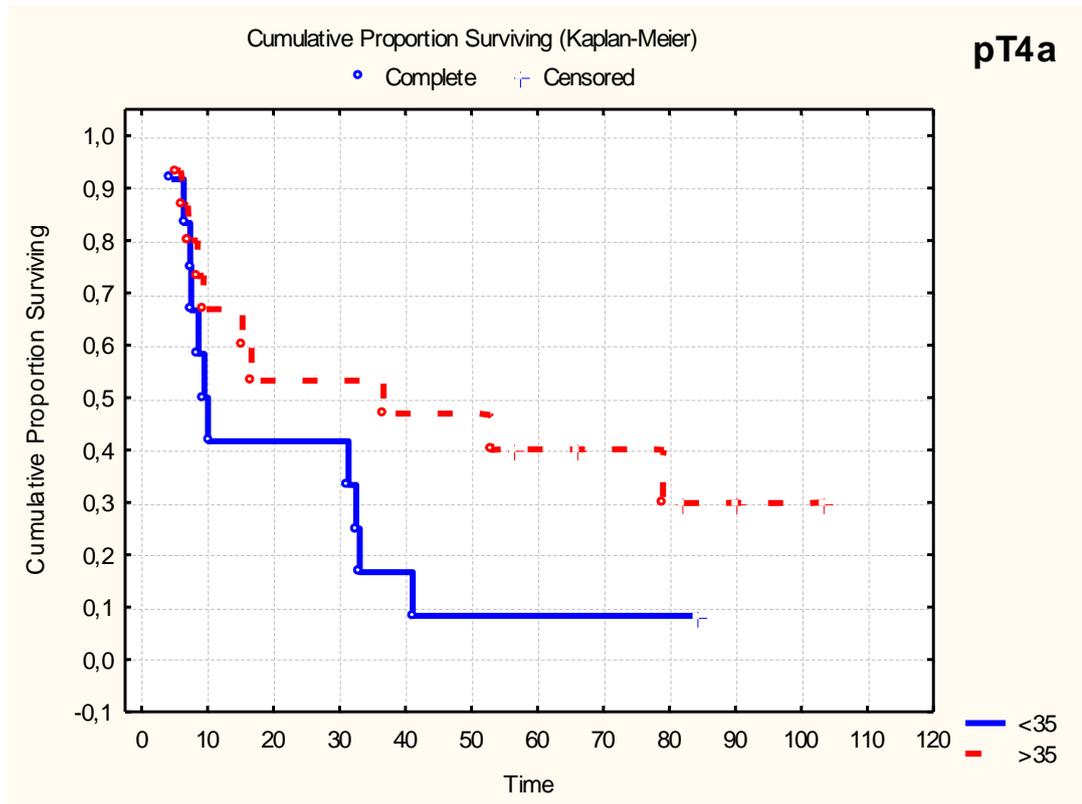


Рисунок 38 - Выживаемость при pT4a диффузном РЖ в зависимости от количества tumor-budding (<35 vs ≥35)

Анализ влияния количества опухолевых почек на выживаемость при одинаковом LN-статусе также показал более высокие показатели 50В в группе tumor-budding ≥35 по сравнению с группой tumor-budding <35, хотя различия у больных с N+ опухолью не достоверны.

50В при pN0 диффузном РЖ составила 34,4%, если количество tumor-budding было <35, и составила 73,7%, если ≥35, p=0,071, Log-Rank Test p=0,051 (Рисунок 39).

50В при pN+ диффузном РЖ составила 15,0%, если количество tumor-budding было <35, и составила 31,7%, если ≥35, p=1, Log-Rank Test p=0,73 (Рисунок 40).

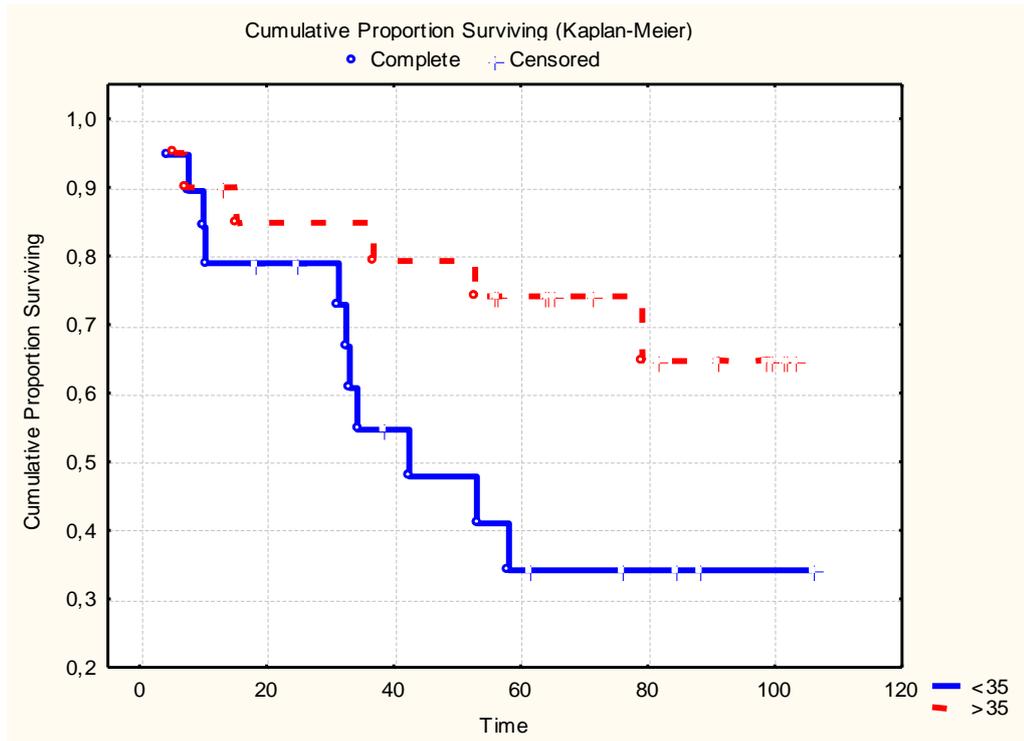


Рисунок 39 - Выживаемость при pN0 диффузном РЖ в зависимости от количества tumor-budding (<35 vs ≥ 35)

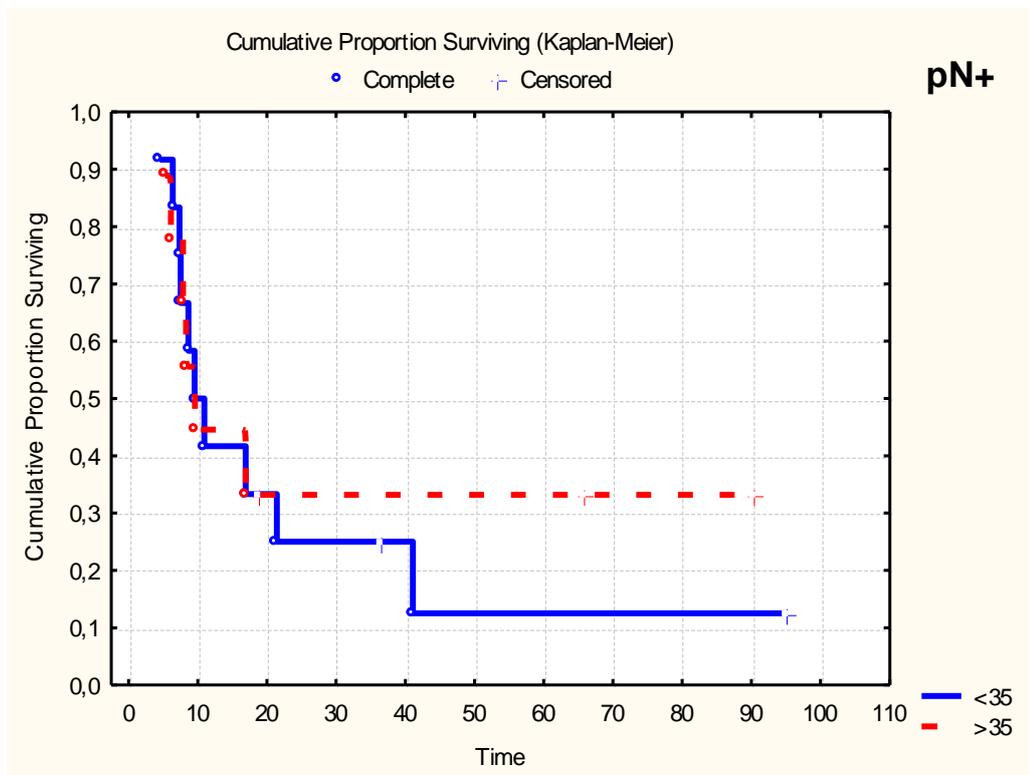


Рисунок 40 - Выживаемость при pN+ диффузном РЖ в зависимости от количества tumor-budding (<35 vs ≥ 35)

Плохо дифференцированные кластеры.

Данные о частоте встречаемости ПДК при разных типах РЖ по классификации Lauren представлены в таблице 20. ПДК были выявлены у 76,7% (221 из 288) больных РЖ. При дискогезивной карциноме ПДК наблюдались в 68,3% случаев, при кишечном типе – в 74,2%, смешанном – 90,0%, неклассифицируемом – 82,3%.

Различия в частоте встречаемости ПДК у больных дискогезивной карциномой и РЖ смешанного типа статистически достоверны - $p=0,035$. Различий при дискогезивной карциноме и РЖ кишечного и неклассифицируемого типов не выявлено.

Таблица 20. - Плохо дифференцированные кластеры у больных РЖ в зависимости от типа опухоли по Lauren

	Тип РЖ по Lauren				Всего (n=288)
	Диффуз- ный (n=60)	Кишечный (n=151)	Смешанный (n=60)	Не классифи- цируемый (n=17)	
Кол-во больных с плохо дифференцированны ми кластерами (%)	41 (68,3%)	112 (74,2%)	54 (90,0%)	14 (82,3%)	221
		$p=0,391$	$p=0,035$ $p=0,011$	$p=0,366$ $p=0,566$ $p=0,404$	
Среднее кол-во PDC	6,9	8,1	11,5	10,2	8,7
0 PDC	19 (31,7%)	39 (25,8%)	6 (10,0%)	3 (17,6%)	67
G1, 1-4 PDC	11 (18,3%)	34 (22,5%)	16 (26,7%)	2 (11,8%)	63
G2, 5–9 PDC	12 (20,0%)	27 (17,9%)	7 (11,7%)	4 (23,5%)	50
G3, 10-19 PDC	14 (23,3%)	34 (22,5%)	18 (30,0%)	7 (41,2%)	73
G4, 20-29 PDC	2 (3,3%)	12 (14,2%)	10 (16,7%)	0	24
G5, ≥ 30 PDC	2 (3,3%)	5 (3,3%)	3 (5,0%)	1 (5,9%)	11

Высокая плотность ПДК – G4-G5 (≥ 20 PDC) наблюдалась при дискогезивной карциноме реже по сравнению с другими типами (6,6% против 17,5% при кишечном типе, $p=0,315$, 21,7% - при смешанном, $p=0,018$). При дискогезивной карциноме среднее количество ПДК на одного пациента было достоверно меньше, чем при смешанном типе РЖ ($6,9 \pm 9,1$ против $11,5 \pm 10,8$, $p=0,0038$), но существенно не отличалось от больных карциномой кишечного типа ($6,9 \pm 9,1$ против $8,1 \pm 9,5$; $p=0,336$).

Анализ прогностической значимости ПДК показал, что наличие ПДК как у больных дискогезивной карциномой, так и при недиффузном РЖ сопровождается существенным ухудшением отдаленных результатов хирургического лечения.

50В у больных ($n=180$) недискогезивной карциномой с присутствием плохо дифференцированных кластеров составила 45,8%, в то время как в случаях ($n=48$) их отсутствия – 61,0%, $p=0,0144$, Log-Rank Test $p = 0,01577$ (Рисунок 41).

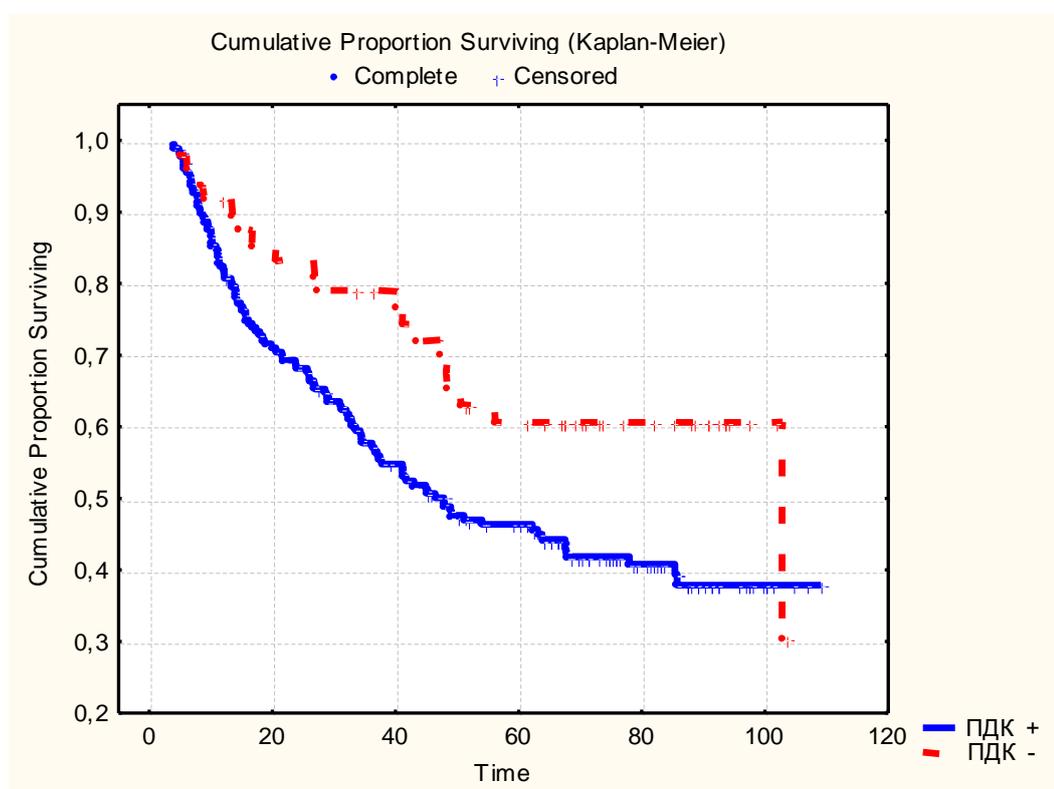


Рисунок 41 - Выживаемость больных недискогезивной карциномой в зависимости от наличия плохо дифференцированных кластеров

В группе дискогезивной карциномы ПДК имелись у 41 больного и не выявлялись у 19. В первой подгруппе 50В составила 33,5%, во второй - 65,4%, $p=0,0586$, Log-Rank Test $p=0,0236$ (Рисунок 42).

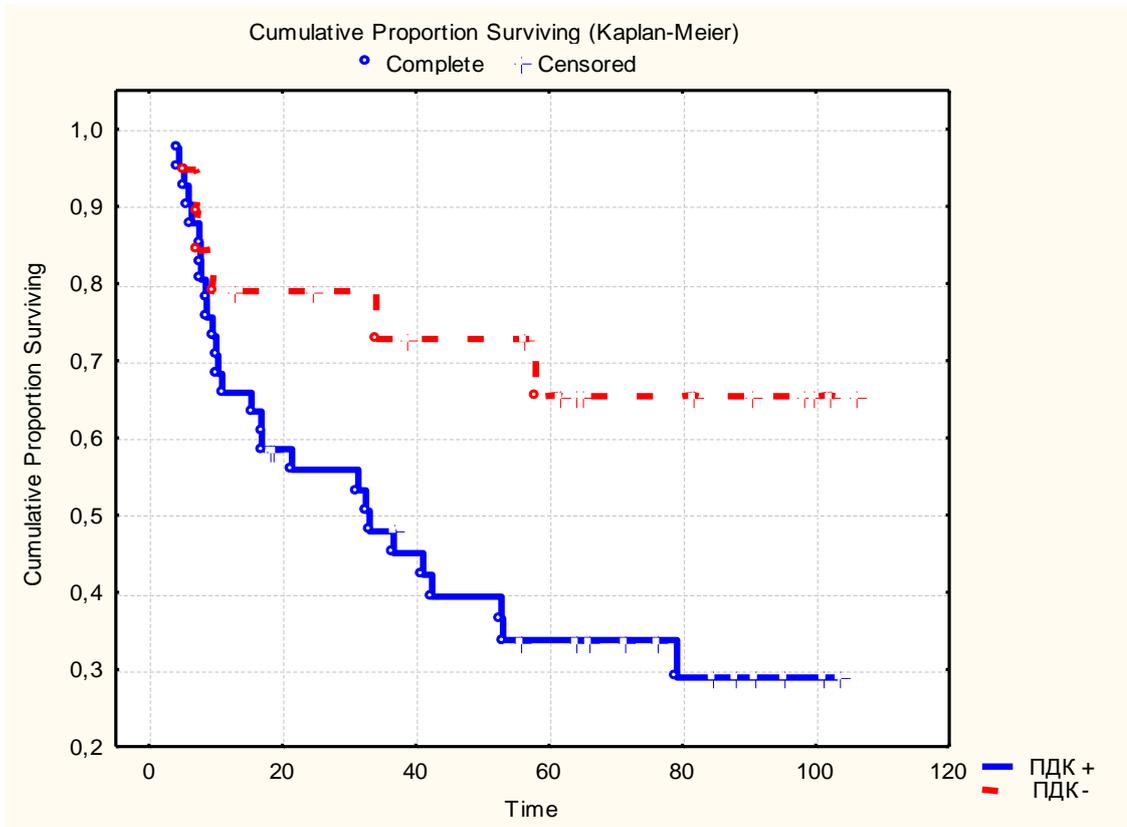


Рисунок 42 - Выживаемость больных дискогезивной карциномой в зависимости от наличия плохо дифференцированных кластеров

Неблагоприятное влияние ПДК на результаты лечения дискогезивной карциномы прослеживается как при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (Рисунок 43).

Схожая тенденция определяется и в случаях метастатического поражения лимфатических узлов (Рисунок 44).

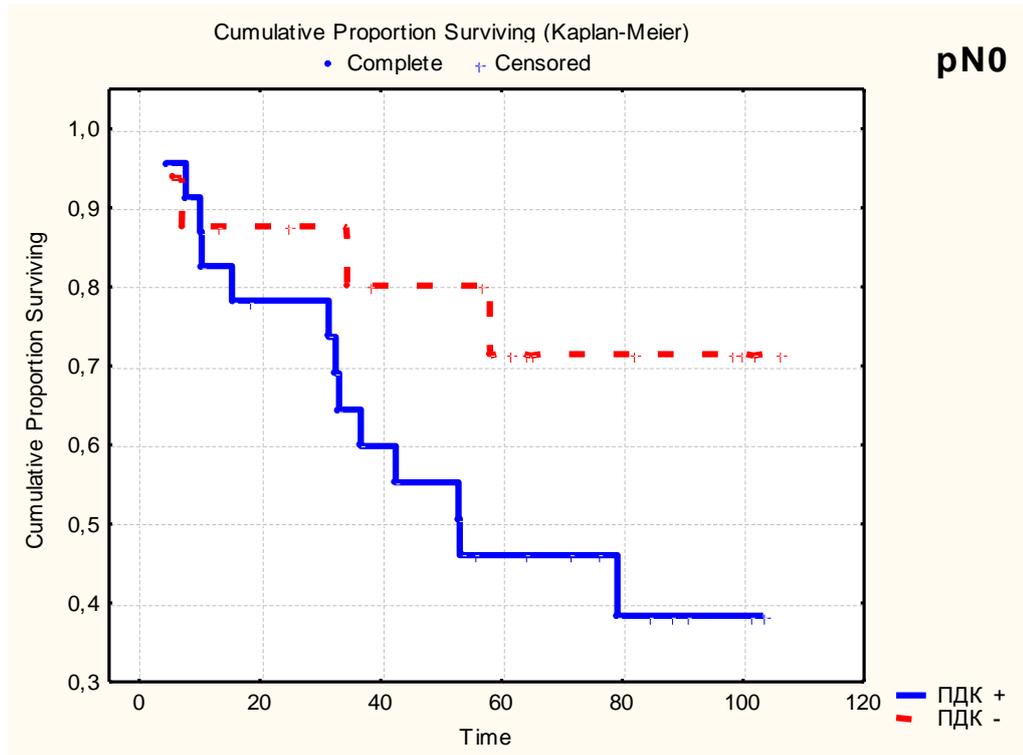


Рисунок 43 - Выживаемость больных N0 дискогезивной карциномой в зависимости от наличия плохо дифференцированных кластеров

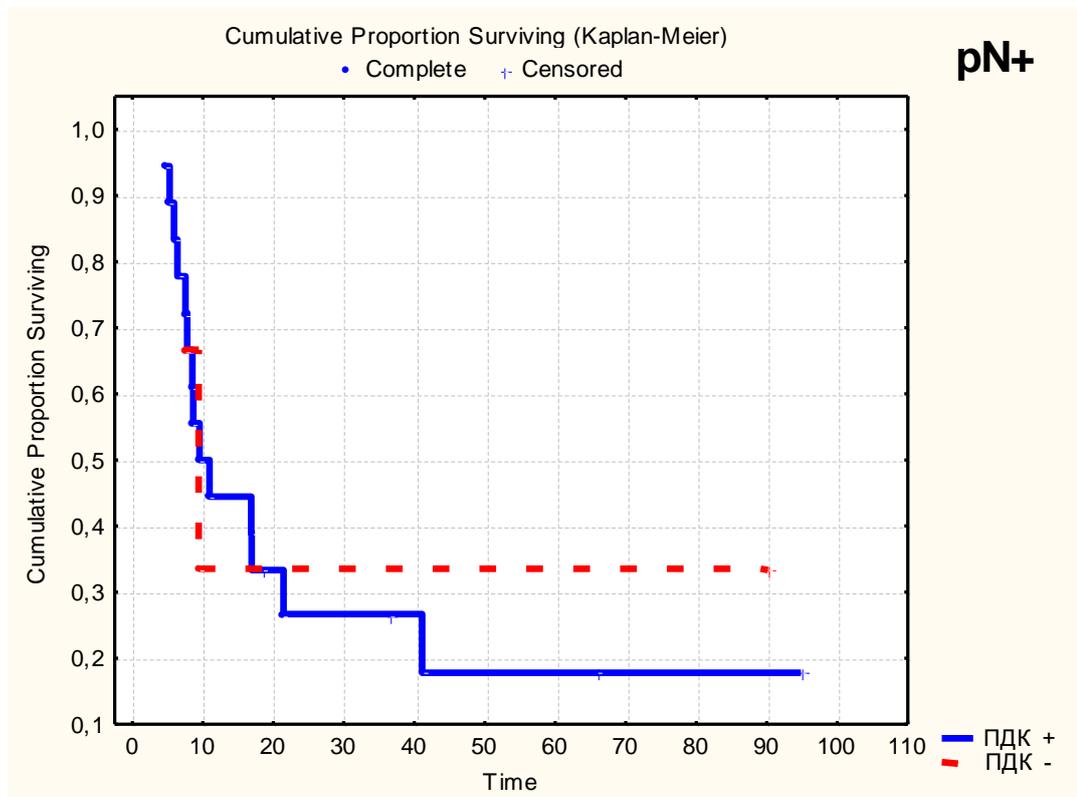


Рисунок 44 - Выживаемость больных N+ дискогезивной карциномой в зависимости от наличия плохо дифференцированных кластеров

В подгруппе N0 ПДК не выявлены у 16 больных, присутствовали у 23, в подгруппе N+ у 3 и 18 больных, соответственно. 5ОВ у больных N0 дискогезивной карциномой составила 45,6%, если ПДК присутствовали, и 71,4%, если отсутствовали, $p=0,148$, Log-Rank Test $p=0,096$. При поражении лимфатических узлов метастазами 5ОВ составила 33,3% в случаях отсутствия ПДК и 19,0% в случаях их выявления, $p=0,939$, Log-Rank Test $p=0,792$.

Если у больных дискогезивной карциномой в гистологическом препарате присутствуют ПДК, дальнейшее их ранжирование по количеству кластеров не имеет прогностического значения ($p=0,316$) (Рисунки 45-46).

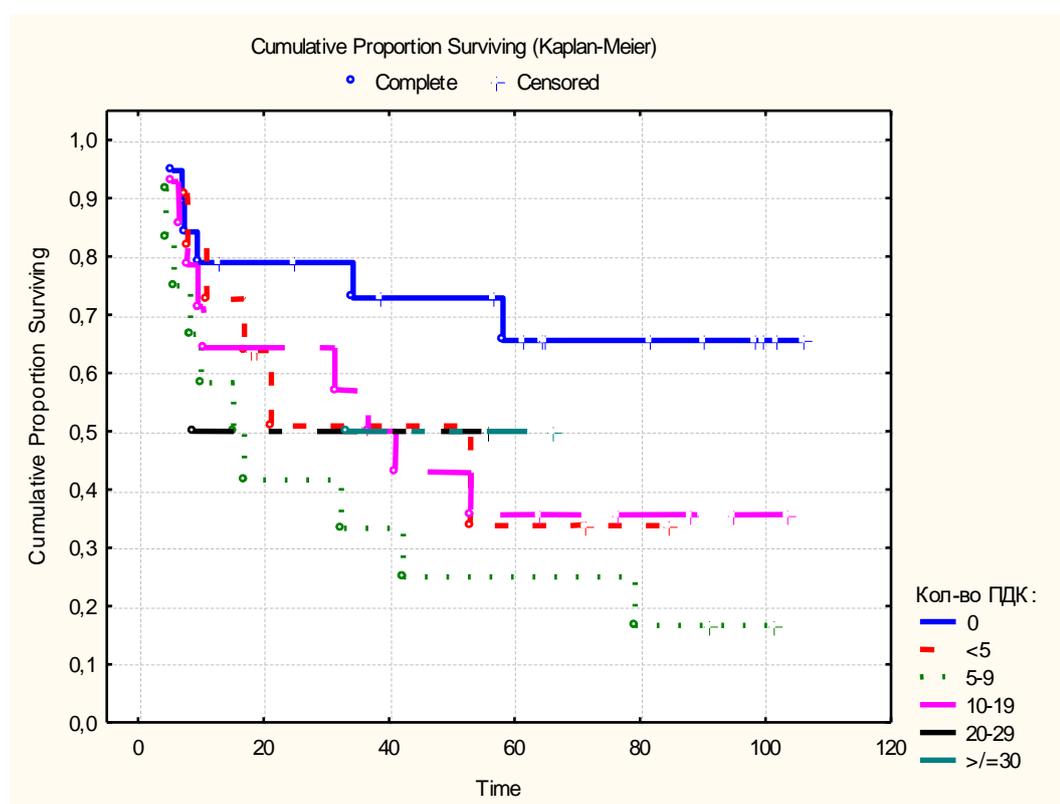
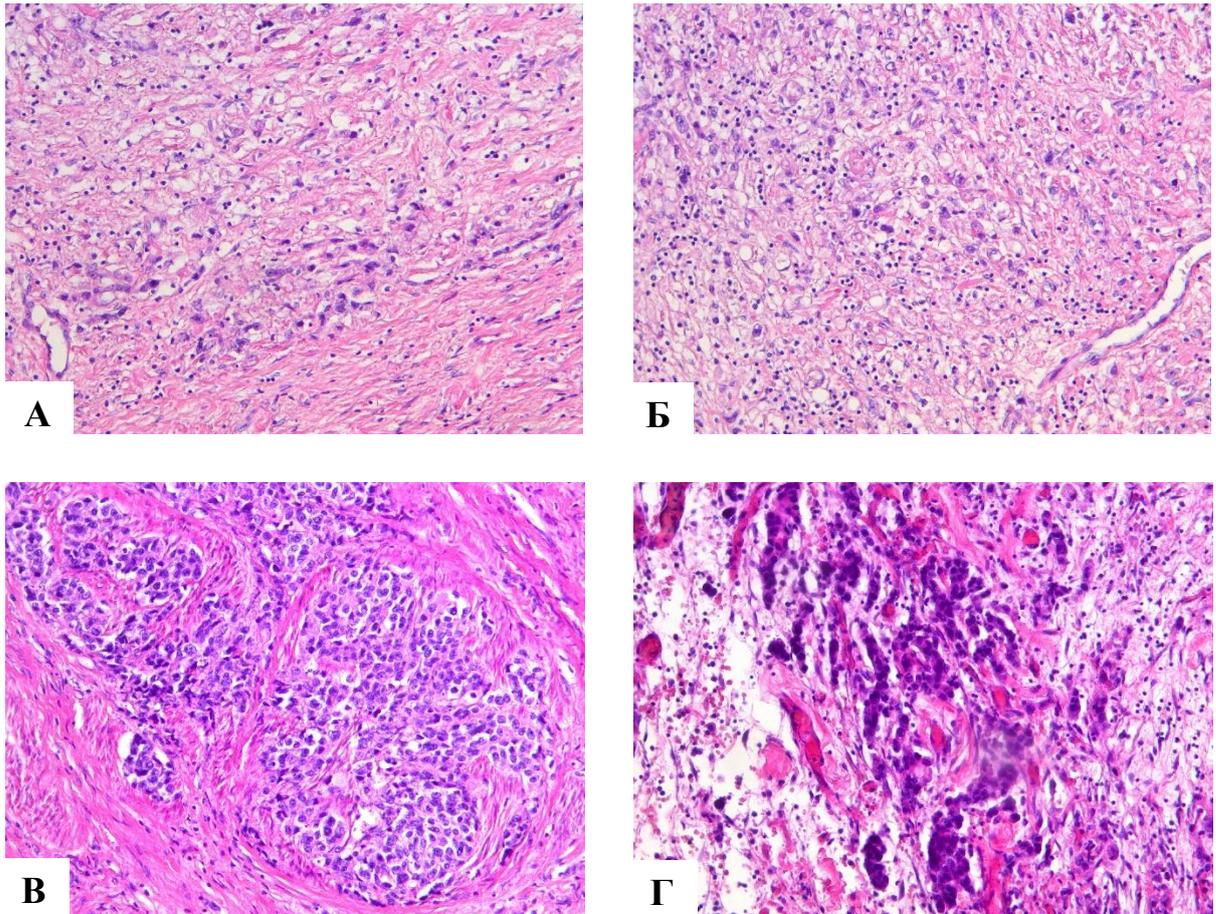


Рисунок 45 - Выживаемость больных дискогезивной карциномой в зависимости от плотности плохо дифференцированных кластеров.



А-Б - Почкование (tumor-budding) по фронту инвазии аденокарциномы высокой степени злокачественности. Гематоксин-эозин, x200;

В-Г - Низкодифференцированные кластеры аденокарциномы высокой степени злокачественности. Гематоксин-эозин, x200

Рисунок 46 - Морфологические факторы неблагоприятного прогноза инвазивного рака желудка

3.2.2 Новые иммуногистохимические факторы прогноза

В исследование было включено 94 пациента с раком желудка, которым выполнялось радикальное/паллиативное хирургическое лечение. Первым этапом мы разделили пациентов на две группы сравнения в зависимости от типа опухоли по P. Lauren. В первую группу вошли пациенты с кишечным раком желудка (44/94), во вторую – с диффузным раком (50/94). Далее проведен иммуногистохимический анализ экспрессии маркеров RhoA и RTPRM в

вышеуказанных группах и оценка влияния иммуногистохимических маркеров на другие клиничко-морфологические характеристики.

Анализ маркера CLDN 18.2 провести не удалось в связи с полным отсутствием его экспрессии во всех случаях рака желудка вне зависимости от типа опухоли. Возможно, это связано с особенностями использования систем детекции с помощью иммуногистостейнера Ventana ultra для определения уровня экспрессии CLDN 18.2.

Среди пациентов из общей группы выявлено, что в группе большей гиперэкспрессии RhoA преобладают пациенты с кишечным раком желудка в сравнении с меньшей экспрессией RhoA (83% против 10%; $p < 0.0001$), а также пациенты с пораженными лимфатическими узлами (60% против 36%; $p = 0.02$). В группе большей гиперэкспрессии RPRM выявлена такая же закономерность (76% против 40%; $p = 0.01$ и 71% против 43%; $p = 0.03$) (Таблицы 21-22).

Таблица 21 - Корреляция между иммуногистохимической экспрессией RhoA и RPRM (процентной) и клиничко-морфологическими характеристиками пациентов в общей группе

Характеристики	RhoA			RPRM		
	<65% (37)	>65% (57)	P	<6% (77)	>6% (17)	P
Тип по P. Lauren						
Кишечный	3 (8%)	41 (72%)	<0.0001	31 (40%)	13 (76%)	0.01
Диффузный	34 (92%)	16 (28%)		46 (60%)	4 (24%)	
Распространенность						
Ранний	10 (27%)	10 (18%)	0.27	18 (23%)	2 (12%)	0.28
Распространенный	27 (73%)	47 (82%)		59 (77%)	15 (88%)	
T-индекс						
T1-T2	13 (35%)	19 (33%)	0.68	27 (35%)	5 (29%)	0.65
T3-T4	24 (65%)	38 (67%)		50 (65%)	12 (71%)	
N-статус						
Есть	14 (38%)	31 (54%)	0.11	33 (43%)	12 (71%)	0.03
Нет	23 (62%)	26 (46%)		44 (57%)	5 (29%)	
M-статус						
Есть	2 (5%)	3 (5%)	0.97	5 (6%)	0 (0%)	-
Нет	35 (95%)	54 (95%)		72 (94%)	17 (100%)	

Таблица 22 - Корреляция между иммуногистохимической экспрессией RhoA и RTPRM (H-score) и клинико-морфологическими характеристиками пациентов в общей группе

Характеристики	RhoA			RTPRM		
	<83 (47)	>83 (47)	P	<7 (78)	>7 (16)	P
Тип по P. Lauren						
Кишечный	5 (10%)	39 (83%)	<0.0001	32 (41%)	12 (76%)	0.01
Диффузный	42 (90%)	8 (17%)		46 (59%)	4 (24%)	
Распространенность						
Ранний	10 (21%)	10 (21%)	1	18 (23%)	2 (12%)	0.34
Распространенный	37 (79%)	37 (79%)		60 (77%)	14 (88%)	
T-индекс						
T1-T2	17 (36%)	15 (32%)	0.67	27 (35%)	5 (29%)	0.79
T3-T4	30 (64%)	32 (68%)		51 (65%)	11 (71%)	
N-статус						
Есть	17 (36%)	28 (60%)	0.02	34 (44%)	11 (71%)	0.06
Нет	30 (64%)	19 (40%)		44 (56%)	5 (29%)	
M-статус						
Есть	3 (6%)	2 (4%)	0.64	5 (6%)	0 (0%)	-
Нет	44 (94%)	45 (96%)		73 (94%)	16 (100%)	

В группе пациентов с кишечным раком желудка меньшая экспрессия RhoA была чаще ассоциирована с метастазами в лимфатических узлах (75% против 45%; $p=0.04$) и отдаленными метастазами (22% против 3%; 0.03) в сравнении с группой большей экспрессии RhoA. Меньшая экспрессия RTPRM была ассоциирована с большей частотой поражения лимфатических узлов в сравнении с большей экспрессией RTPRM, однако полученные различия статистически недостоверны (64% против 50%; $p=0.46$) (Таблицы 23-24).

Таблица 23 - Корреляция между иммуногистохимической экспрессией RhoA и РTPRM (процентной) и клинико-морфологическими характеристиками пациентов с кишечным раком

Характеристики	RhoA			РTPRM		
	<89% (9)	>89% (35)	P	<10% (36)	>10% (8)	P
Распространенность						
Ранний	1 (11%)	7 (20%)	0.53	8 (22%)	0 (0%)	-
Распространенный	8 (89%)	28 (80%)		28 (78%)	8 (100%)	
Т-индекс						
T1-T2	3 (33%)	12 (33%)	0.95	12 (33%)	3 (37%)	0.82
T3-T4	6 (67%)	23 (67%)		24 (67%)	5 (63%)	
N-статус						
Есть	7 (78%)	20 (57%)	0.25	23 (64%)	4 (50%)	0.46
Нет	2 (22%)	15 (43%)		13 (36%)	4 (50%)	
M-статус						
Есть	2 (22%)	1 (3%)	0.03	3 (8%)	0 (0%)	-
Нет	7 (78%)	34 (97%)		33 (92%)	8 (100%)	

Таблица 24 - Корреляция между иммуногистохимической экспрессией RhoA и РTPRM (H-score) и клинико-морфологическими характеристиками пациентов с кишечным раком

Характеристики	RhoA			РTPRM		
	<125(24)	>125 (20)	P	<11 (36)	>11 (8)	P
Распространенность						
Ранний	4 (17%)	4 (20%)	0.77	8 (23%)	0 (0%)	-
Распространенный	20 (83%)	16 (80%)		28 (77%)	8 (100%)	
Т-индекс						
T1-T2	7 (29%)	8 (40%)	0.45	13 (36%)	3 (33%)	0.95
T3-T4	17 (71%)	12 (60%)		23 (64%)	5 (67%)	
N-статус						
Есть	18 (75%)	9 (45%)	0.04	23 (64%)	4 (50%)	0.46
Нет	6 (25%)	11 (55%)		13 (36%)	4 (50%)	
M-статус						
Есть	2 (8%)	1 (5%)	0.66	3 (8%)	0 (0%)	-
Нет	22 (92%)	19 (95%)		33 (92%)	8 (100%)	

В группе пациентов с диффузным раком желудка гиперэкспрессия RhoA была ассоциирована с большей распространенностью опухолевого процесса и

большой частотой метастазирования в лимфатических узлах в сравнении с группой меньшей экспрессии RhoA, однако различия статистически недостоверны (82% против 71%; $p=0.39$ и 41% против 32%; $p=0.52$). Гиперэкспрессия RTPRM при диффузном раке ассоциирована с большей распространённостью опухоли по индексу Т (78% против 63%; $p=0.74$) и большей частотой метастазирования в лимфатические узлы (67% против 29%; $p=0.03$) в сравнении с группой меньшей экспрессии RTPRM. Наличие или отсутствие перстневидноклеточного компонента в опухоли не продемонстрировало никакой взаимосвязи со степенью экспрессии указанных маркеров при диффузном раке (Таблицы 25-26).

Таблица 25 - Корреляция между иммуногистохимической экспрессией RhoA и RTPRM (процентной) и клинико-морфологическими характеристиками пациентов с диффузным раком

Характеристики	RhoA			RTPRM		
	<44% (28)	>44% (22)	P	<2% (41)	>2% (9)	P
Распространенность						
Ранний	8 (29%)	4 (18%)	0.39	10 (24%)	2 (22%)	0.89
Распространенный	20 (71%)	18 (82%)		31 (76%)	7 (78%)	
Т-индекс						
T1-T2	9 (32%)	8 (36%)	0.75	15 (37%)	2 (22%)	0.41
T3-T4	19 (68%)	14 (64%)		26 (63%)	7 (78%)	
N-статус						
Есть	9 (32%)	9 (41%)	0.52	12 (29%)	6 (67%)	0.03
Нет	19 (68%)	13 (59%)		29 (71%)	3 (33%)	
M-статус						
Есть	1 (4%)	1 (5%)	0.86	2 (5%)	0 (0%)	-
Нет	27 (96%)	21 (95%)		39 (95%)	9 (100%)	
Перстневидные клетки						
Есть	20 (71%)	17 (77%)	0.64	30 (73%)	7 (78%)	0.77
Нет	8 (20%)	5 (23%)		11 (27%)	2 (22%)	
Перстневидноклеточный компонент (%)						
Нет	8 (53%)	5 (55%)	0.91	11 (50%)	2 (100%)	-
>18%	7 (47%)	4 (45%)		11 (50%)	0 (0%)	

Таблица 26 - Корреляция между иммуногистохимической экспрессией RhoA и RTPRM (H-score) и клинико-морфологическими характеристиками пациентов с диффузным раком

Характеристики	RhoA			RTPRM		
	<47 (28)	>47 (22)	P	<3 (43)	>3 (7)	P
Распространенность						
Ранний	8 (29%)	4 (18%)	0.39	10 (24%)	2 (22%)	0.76
Распространенный	20 (71%)	18 (82%)		33 (76%)	5 (78%)	
T-индекс						
T1-T2	9 (32%)	8 (36%)	0.75	15 (37%)	2 (22%)	0.74
T3-T4	19 (68%)	14 (64%)		28 (63%)	5 (78%)	
N-статус						
Есть	9 (32%)	9 (41%)	0.52	13 (29%)	5 (67%)	0.03
Нет	19 (68%)	13 (59%)		30 (71%)	2 (33%)	
M-статус						
Есть	1 (4%)	1 (5%)	0.86	2 (5%)	0 (0%)	-
Нет	27 (96%)	21 (95%)		41 (95%)	7 (100%)	
Перстневидные клетки						
Есть	20 (71%)	17 (77%)	0.64	31 (73%)	6 (78%)	0.45
Нет	8 (20%)	5 (23%)		12 (27%)	1 (22%)	
Перстневидноклеточный компонент (%)						
Нет	8 (53%)	5 (55%)	0.91	12 (50%)	6 (100%)	-
>18%	7 (47%)	4 (45%)		11 (50%)	0 (0%)	

Далее, мы провели анализ общей выживаемости у больных раком желудка в зависимости от уровня экспрессии RhoA и RTPRM в общей группе больных, а также в группе диффузного рака желудка. Для удобства мы поделили пациентов на две группы в зависимости от степени экспрессии маркеров: с низким уровнем и высоким уровнем экспрессии (low и high).

Медиана ОВ, 5-летняя выживаемость в общей группе составили при RhoA-high 21,0 месяц, 29,2%, а в группе RhoA-low – 41,0 месяц, 37,9% ($\chi^2=0.284$; $p=0.18$) (Рисунок 47).

Медиана ОВ, 5-летняя выживаемость в общей группе составили при RTPRM-high 19,0 месяцев, 20,6%, а в группе RTPRM-low – 36,0 месяцев, 35,1% ($\chi^2=3.339$; $p=0.39$) (Рисунок 48).

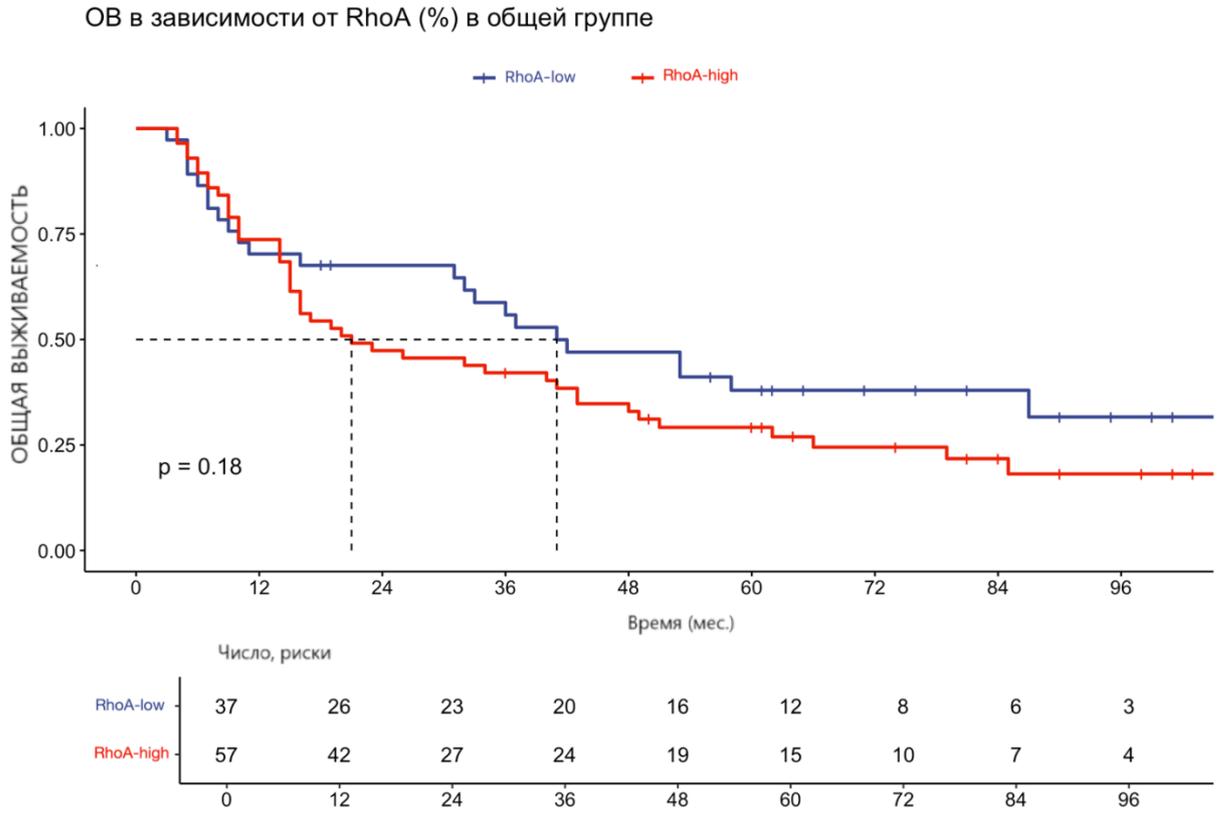


Рисунок 47 - Общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии RhoA

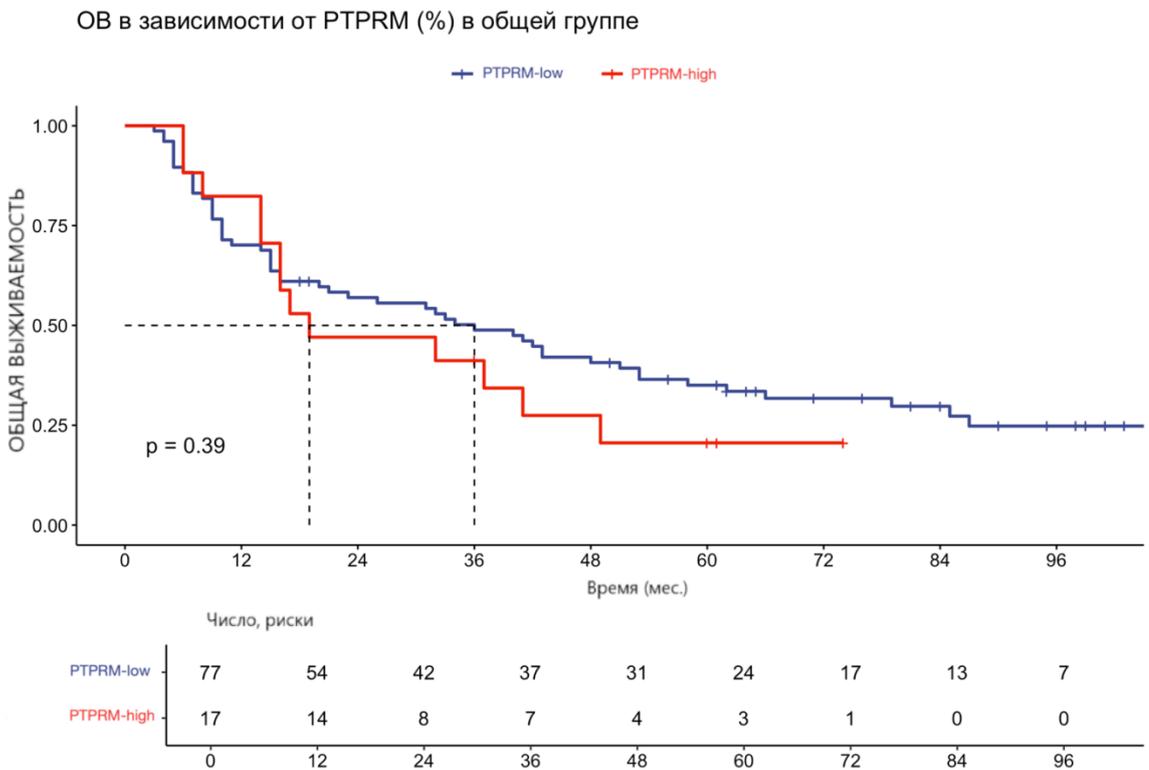


Рисунок 48 - Общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии PTPRM

Медиана ОБ, 5-летняя выживаемость в группе диффузного рака составили при RhoA-high 41,0 месяца, 49,6%, а в группе RhoA-low – 53,0 месяца, 39,8% ($\chi^2=0.284$; $p=0.59$) (Рисунок 49).

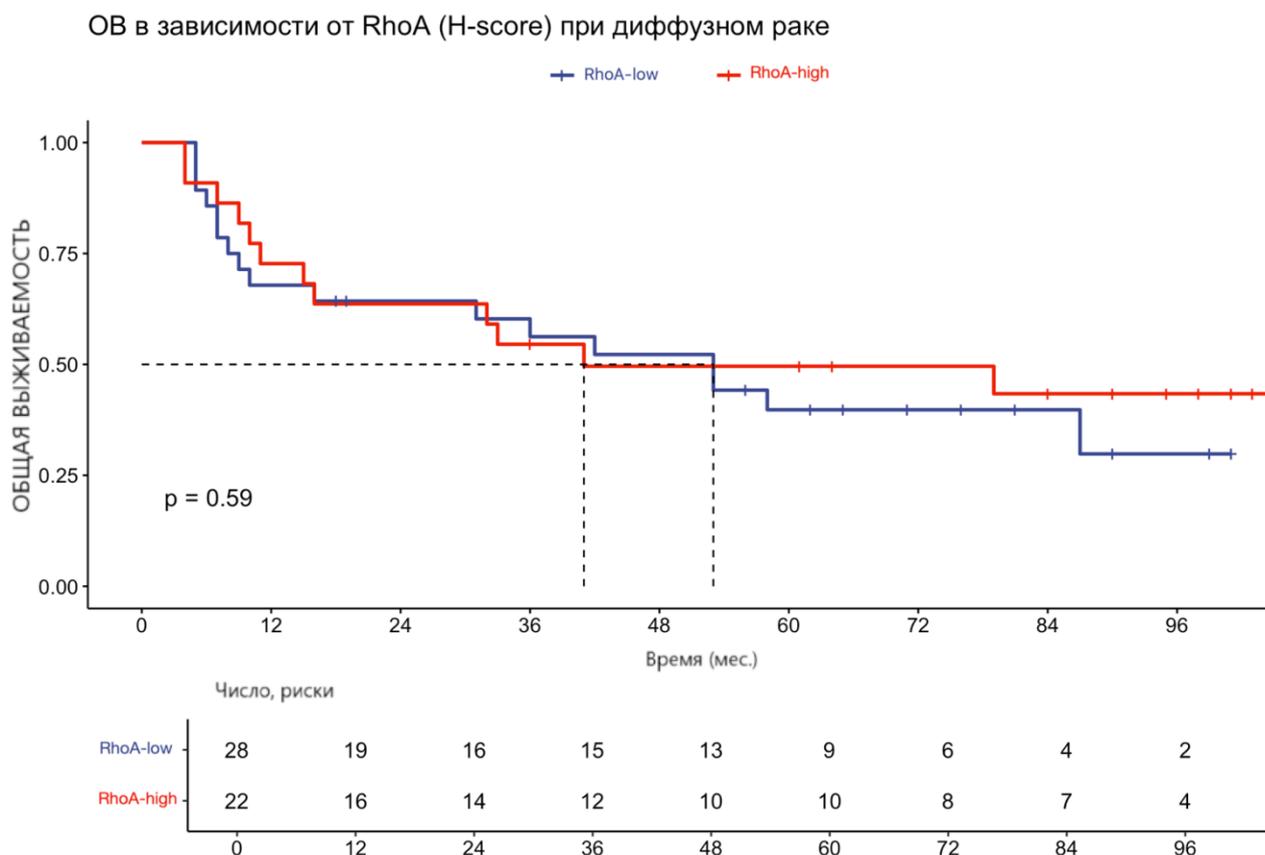


Рисунок 49 - Общая выживаемость в группе диффузного рака в зависимости от уровня экспрессии RhoA

Медиана ОБ, 3-летняя выживаемость в группе диффузного рака составили при RTPRM-high 31,0 месяца, 28,6%, а в группе RTPRM-low - 58 месяцев, 60,1% ($\chi^2=3.339$; $p=0.068$) (Рисунок 50). В группе диффузного рака с RTPRM-high ни один пациент не пережил 5-летний срок.

ОВ в зависимости от РTPRM (H-score) при диффузном раке

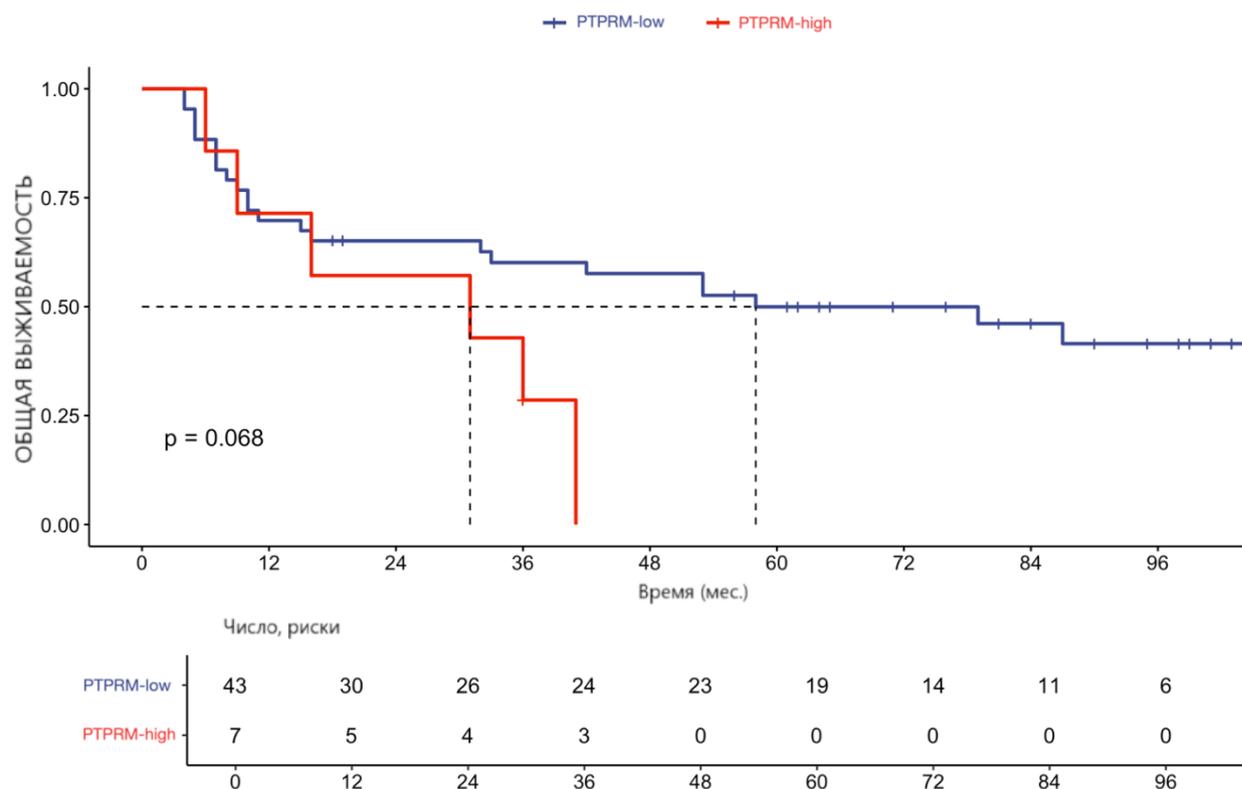


Рисунок 50 - Общая выживаемость в группе диффузного рака в зависимости от уровня экспрессии РTPRM

3.2.3 Обсуждение

В нашем исследовании выживаемость больных во всей группе диффузных карцином у пациентов с рТ1-опухолью оказалась не хуже, чем в группах кишечного и смешанного типов РЖ. Эти данные важны для решения вопроса о целесообразности эндоскопической резекции слизистой при раннем РЖ с диффузным (дискогезивным) типом роста.

При опухолях, не вовлекающих серозную оболочку, выживаемость у больных диффузным и кишечным типами РЖ не различалась. Когда диффузная карцинома подрастала к серозной оболочке (рТ3), показатели начали ухудшаться по сравнению с кишечным типом РЖ, но различия не были достоверны. В случаях прорастания серозной оболочки результаты хирургического лечения у больных диффузным и кишечным типами стали различаться с высокой степенью достоверности, что подтверждает предположение о том, что прорастание

серозной оболочки способствует быстрой реализации склонности дискогезивной карциномы к перитонеальной диссеминации.

В нашем исследовании более 90% перстневидных клеток наблюдалось лишь в 1,3% случаев всех случаев РЖ и у 5,5% больных диффузным типом РЖ. Мы не выявили достоверных различий в отдаленных результатах в зависимости от доли перстневидных клеток в диффузном РЖ, хотя показатели 5-ОВ при опухолях, содержащих более 50% и более 90% перстневидных клеток, были выше, чем у больных с меньшим их присутствием (66,7% против 49,4%, $p=0,3$ и 75,0% против 63,6%, 45,1%, $p=0,23$). Более высокие показатели ОВ при опухолях с большей долей перстневидных клеток в нашем исследовании и исследованиях других авторов можно объяснить еще одной важной особенностью ПКР, которая заключается в уменьшении количества перстневидных клеток по мере увеличения глубины инвазии дискогезивной карциномы. В силу этой особенности случаи с большим количеством перстневидных клеток будут концентрироваться в группе больных с начальными стадиями РЖ, в то время как пациенты с низким содержанием перстневидных клеток – в группе с распространенной опухолью. В нашем исследовании в группе «классического» перстневидноклеточного РЖ ранний рак (pT1a-T1b) встречался у 85,7% больных, в группе дискогезивной карциномы с содержанием перстневидных клеток менее 50% - у 23,1% ($p<0,002$).

Оценка влияния количества перстневидных клеток без учета глубины инвазии в сравниваемых группах может привести к завышению показателя выживаемости у больных с большим количеством перстневидных клеток в опухоли. Проведенная нами оценка выживаемости в зависимости от количества перстневидных клеток (<50% или $\geq 50\%$) среди больных с одинаковой глубиной инвазии опухоли не выявила различий в показателях 5-ОВ. Таким образом, полученные данные не подтверждают, что присутствие перстневидных клеток влияет на агрессивные свойства дискогезивной карциномы.

Оценка tumor budding и плохо дифференцированных кластеров (ПДК) - многообещающий прогностический биомаркер при раке желудка, предсказывающий прогрессирование заболевания и неблагоприятную

выживаемость. Роль этих маркеров при дискогезивной карциноме желудка мало изучена. Некоторые авторы считают, что оценивать прогностическое значение tumor budding при диффузном РЖ не целесообразно, т.к. сама первичная опухоль представлена изолированными клетками или небольшими группами опухолевых клеток, не имеющих железистоподобной структуры. Действительно, tumor budding в нашем исследовании наблюдалось в 100% случаев pT1b-T4b дискогезивной карциномы, и мы поставили задачей оценить влияния количества (плотности) tumor budding на выживаемость больных дискогезивной карциномой после хирургического лечения. Проведенный анализ показал, что при РЖ, не относящимся к дискогезивной карциноме высокая плотность tumor budding является достоверным фактором неблагоприятного прогноза. Напротив, при дискогезивной карциноме отмечается обратная зависимость общей выживаемости от количества опухолевых почек. У больных с количеством опухолевых почек больше, чем среднее значение (≥ 35) в группе, показатель 5ОВ оказался в 2,3 раза выше, чем у больных с меньшим количеством опухолевых почек (26,0% против 60,4%, $p=0,12$, Log-Rank Test $p=0,049$). Более высокие показатели 5ОВ при высокой плотности опухолевых почек наблюдались и в группах с одинаковой глубиной инвазии опухоли и одинаковым LN статусом. Высокие показатели 5ОВ у больных дискогезивной карциномой с высокой плотностью опухолевых почек можно объяснить особенностями структуры этой морфологической формы РЖ. Опухолевые почки и ПДК оцениваются на границе опухоли и окружающей ткани. При дискогезивной карциноме с её изолированным и диффузным расположением опухолевых клеток трудно определить, где заканчивается опухоль и где начинается tumor budding. Возможно, высокая плотность опухолевых почек отражает менее диффузный, а, следовательно, более благоприятный вариант дискогезивной карциномы. Для уточнения возможности использования выявленной зависимости в качестве фактора прогноза при дискогезивной карциноме необходимы дальнейшие исследования.

В отличие от tumor budding ПДК встречались не у всех больных дискогезивной карциномой. В 31,7% случаев они не были обнаружены. Также как

при недиффузном РЖ, у больных дискогезивной карциномой, присутствие ПДК в гистологическом препарате является статистически достоверным фактором плохого прогноза. При этом плотность ПДК не имеет дополнительного прогностического значения.

В нашем исследовании гиперэкспрессия RhoA была достоверно выше в группе кишечного рака желудка, что совпадает с данными литературы [138]. При анализе маркера RTPRM выявлена такая же закономерность.

Экспрессия RhoA при кишечном раке желудка продемонстрировала определенную зависимость от распространенности опухолевого процесса, а при диффузном раке такой зависимости не определяется.

При анализе маркера RTPRM выявлено, что он оказывает влияние на распространенность опухолевого процесса при диффузном раке в отличие от кишечного рака. Наличие или отсутствие перстневидноклеточного компонента при диффузном раке не продемонстрировало влияния на степень экспрессии изученных иммуногистохимических маркеров.

При анализе выживаемости в общей группе пациентов в зависимости от уровня экспрессии RhoA и RTPRM было отмечено негативное влияние на прогноз при высоком уровне экспрессии иммуногистохимических маркеров, однако различия статистически недостоверны ($p=0.19$ и $p=0.39$).

Далее мы провели анализ выживаемости в группе дискогезивных карцином в зависимости от уровня экспрессии иммуногистохимических маркеров. RTPRM имеет тенденцию к достоверному влиянию на общую выживаемость в группе больных с диффузным раком желудка, однако, полученные различия статистически недостоверны. RhoA не оказывал достоверно влияния на ОВ у пациентов диффузным раком желудка.

Возможно, по мере дальнейшего изучения прогностической значимости RTPRM удастся выявить более достоверную закономерность его влияния на выживаемость больных раком желудка.

3.3 Клинико-морфологические факторы прогноза, однофакторный и многофакторный анализы параметров

Клинико-морфологические факторы прогноза, влияющие на общую выживаемость, оценивались с помощью регрессионного анализа по модели Кокса.

На первом этапе проведен однофакторный анализ, по результатам которого значимые параметры были включены в многофакторный анализ (Таблица 27).

Таблица 27 - Однофакторный и многофакторный анализ больных раком желудка

Фактор	Однофакторный анализ ОВ		Многофакторный анализ ОВ	
	P-value	Отношение рисков (95% ДИ)	P-value	Отношение рисков (95% ДИ)
Возраст (годы)				
<55	1	1	1	1
>55	0.018	1.470 (1.069-2.021)	<0.001	2.001 (1.398-2.866)
Пол				
М	1	1	-	-
Ж	0.364	0.867 (0.636-1.180)		
Глубина инвазии				
pT1	1	1	1	1
pT2	0.004	3.271 (1.447-7.393)	0.801	1.170 (0.346-3.950)
pT3	<0.001	5.075 (2.617-9.844)	0.875	1.109 (0.306-4.015)
pT4	<0.001	7.130(3.643-13.953)	0.931	0.944 (0.256-3.478)
Статус лимфатических узлов				
pN0	1	1	1	1
pN1	0.026	1.773 (1.072-2.933)	0.649	1.153 (0.625 -2.127)
pN2	<0.001	2.983 (1.950-4.563)	0.565	1.198 (0.647-2.218)
pN3	<0.001	4.527 (3.060-6.697)	0.058	1.817 (0.980-3.366)
Стадия опухолевого процесса				
I	1	1		
II	<0.001	4.248 (2.151-8.389)	1	1
III	<0.001	9.094(4.649-17.786)	0.024	3.966 (1.201-13.100)
IV	<0.001	20.617(10.11-42.03)	0.012	6.502 (1.504-28.105)
			0.000	16.246 (3.795-69.545)

Макроскопический тип				
Ранний	1	1	1	1
I	0.012	14.252(1.801-112.7)	0.118	2.311 (0.227-17.21)
II	0.007	3.130 (1.370-7.151)	0.201	3.910 (0.483-31.662)
III	<0.001	5.405 (2.819-10.36)	0.064	0.480 (0.221-1.044)
IV	<0.001	9.901 (4.748-20.64)	0.810	0.940 (0.569-1.553)
Локализация опухоли				
Нижняя треть	1	1	1	1
Средняя треть	0.409	1.216 (0.765-1.931)	0.941	1.026 (0.517-2.036)
Верхняя треть	0.009	2.229 (1.220-4.071)	0.066	2.219 (0.950-5.185)
Субтотальное поражение	<0.001	2.191 (1.417-3.389)	0.514	1.250 (0.640-2.440)
Тотальное поражение	<0.001	3.824 (2.377-6.151)	0.025	2.241 (1.106-4.539)
Размер опухоли				
до 5 см	1	1	1	1
5 см и более	<0.001	3.111 (2.247-4.309)	0.535	1.133 (0.763-1.682)
Край резекции				
R0	1	1	1	1
R1	<0.001	3.015 (1.935-4.698)	0.745	1.089 (0.653-1.816)
Объем операции				
Гастрэктомия	1	1	1	1
Дистальная резекция	<0.001	0.480 (0.324-0.710)	0.988	1.001 (0.502-1.997)
Проксимальная резекция	0.198	0.392 (0.095-1.628)	0.192	0.363 (0.79-1.663)
Комбинированные операции				
Нет	1	1	1	1
Да	0.021	1.457 (1.058-2.005)	0.971	0.993 (0.678-1.454)
Опухолевые депозиты				
Нет	1	1	1	1
Есть	<0.001	3.222 (1.928-5.386)	0.022	2.128 (1.069-4.216)
% перстневидных клеток	1	1	-	-
<10%	0.668	0.871 (0.463-1.639)		
>10% и <90%	0.579	0.667 (0.159-2.793)		
>90%				
Опухолевое почкование				
<35	1	1	1	1
>35	0.860	1.041 (0.663-1.635)	0.792	1.062 (0.677-1.668)

Плохо дифференцированные кластеры	1	1	1	1
Нет	0.001	2.096 (1.365-3.218)	0.001	2.098 (1.367-3.222)
Есть				

При однофакторном анализе на общую выживаемость пациентов раком желудка прогностическое влияние оказывали следующие факторы, такие как: пол, возраст, глубина опухолевой инвазии, статус пораженных лимфатических узлов, стадия опухолевого процесса, макроскопическая форма опухоли, локализация, размеры опухоли, край резекции, объем оперативного вмешательства и наличие комбинированных резекций, опухолевых депозитов в сальниках, плохо-дифференцированных кластеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак желудка является одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований с высоким метастатическим потенциалом. На сегодняшний день имеется множество морфологических классификаций рака желудка, которые предоставляют возможность судить о биологии опухолевого процесса и прогнозе больных. В 2010 году в классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) дискогезивные карциномы желудка выделены в самостоятельную морфологическую форму рака желудка. Ранее, вместо термина «дискогезивные карциномы» в клинической практике использовался лишь «перстневидноклеточный рак», который был отнесен к крайне неблагоприятному морфологическому подтипу вне зависимости от стадии опухолевого процесса.

Piessen и соавт. в 2009 году в своем исследовании подтвердили, что перстневидноклеточный рак желудка достоверно чаще ассоциирован с перитонеальным карциноматозом, поражением лимфатических узлов, более низкой частотой R0-резекций, ранним прогрессированием. Однако, существуют исследования, которые показали, что перстневидноклеточный рак обладает не менее благоприятными результатами выживаемости в сравнении с аденокарциномой, особенно при ранних формах перстневидноклеточного рака.

Согласно нашему исследованию, выживаемость при перстневидноклеточном раке желудка не уступает результатам выживаемости при аденокарциноме, если опухоль не прорастает мышечную оболочку. 5-летняя выживаемость составляет 84,9% при перстневидноклеточном раке и 88,1% при аденокарциноме ($p=0.53$). При прорастании мышечной оболочки и глубже выживаемость больных ухудшается в сравнении с аденокарциномой (медиана ОВ 38 мес., 50,7% и 39,5% против 47 мес., 57,4% и 43,9%; $p=0.41$).

Несмотря на активные усилия по определению более оптимальной лечебной тактики, прогноз у больных дискогезивным/перстневидноклеточным РЖ остаётся неблагоприятным ввиду резистентности к стандартным режимам химиотерапии и прогрессированию опухолевого процесса на фоне лечения.

В эру предоперационной химиотерапии в режиме FLOT вопрос о необходимости комбинированного лечения перстневидноклеточного рака также остается малоизученным и противоречивым. Нотан и соавт. отметили, что частота полных патоморфологических регрессий при диффузном раке на фоне таксан-содержащей химиотерапии FLOT достоверно меньше в сравнении с кишечным раком (0% против 30,8%; $p < 0.05$). В исследовании II фазы NeoFLOT была продемонстрирована схожая закономерность. Отсутствие эффекта от химиотерапии при ПКР, возможно, связано с недостатком рибосом и избытком лизосом и муцина, которые в свою очередь могут приводить к резистентности опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам.

Мы проанализировали эффективность комбинированного лечения у больных перстневидноклеточным раком желудка в сравнении с группой только хирургического лечения. Применение периоперационной химиотерапии у больных перстневидноклеточным раком имеет тенденцию к улучшению отдаленных результатов лечения в сравнении с только хирургическим лечением, особенно при использовании режима FOLFIRINOX. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования эффективности периоперационной химиотерапии при перстневидноклеточном раке на более крупном клиническом материале.

Многие исследования по изучению РЖ в настоящее время основаны на доказательствах того, что выживаемость пациентов и ответ на лечение зависят не только от локализации опухоли, стадии опухолевого процесса, объема хирургического вмешательства, проведенного лекарственного лечения, но и от гетерогенных морфологических (гистологических и иммуногистохимических) факторов прогноза.

На сегодняшний день, опухолевые депозиты в перитуморальной клетчатке при раке желудка не изучаются в рутинной клинической практике, как при колоректальном раке. Нам удалось продемонстрировать, что при перстневидноклеточном раке отмечается высокий процент метастазирования непосредственно в перигастральную клетчатку и клетчатку сальников в

сравнении с аденокарциномой. Такие пациенты характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом, сопоставимым с IV стадией опухолевого процесса.

Количество перстневидных клеток при РЖ уменьшается по мере увеличения глубины инвазии опухоли в желудочную стенку, что обуславливает большой процент раннего рака у пациентов с перстневидноклеточным РЖ.

Наше исследование также продемонстрировало, что при диффузном и дискогезивном/перстневидноклеточном раке желудка частота встречаемости клинически значимых опухолевых маркеров (HER2, MSI, PD-L1 (CPS)) достоверно ниже в сравнении с кишечным/смешанным раком. Таким образом, на сегодняшний день применение иммунотерапии или таргетной терапии при дискогезивных карциномах ограничено в связи с редким выявлением экспрессии клинически-значимых маркеров рака желудка.

Далее, мы провели анализ влияния иммуногистохимических маркеров на выживаемость больных раком желудка, которые ранее не оценивались в качестве прогностических. Нами выявлено, что гиперэкспрессия RPRM оказывает негативное влияние на общую выживаемость у больных дискогезивными карциномами ($p < 0.1$), тогда как RhoA не оказывал значимого негативного влияния на общую выживаемость у больных дискогезивными карциномами желудка.

В нашем исследовании нам удалось также продемонстрировать, что пациентам с дискогезивным раком желудка дистальной локализации более оптимально выполнять гастрэктомию, так как при выполнении дистальной субтотальной резекции более часто возникают интрамуральные рецидивы.

В заключении необходимо отметить, что дискогезивные карциномы желудка являются самостоятельной морфологической и молекулярно-генетической субъединицей злокачественных новообразований желудка с нестандартным биологическим потенциалом и неблагоприятным прогнозом течения опухолевого процесса. Дальнейшее изучение морфологических факторов прогноза, эффективности хирургического и лекарственного лечения дискогезивных карцином позволит оптимизировать лечебную тактику и улучшить прогноз у данной когорты больных.

ВЫВОДЫ

1. Показатель резектабельности (R0) при перстневидноклеточном раке достоверно ниже в сравнении с аденокарциномой (89,3% против 94,5%; $p=0.001$). При перстневидноклеточном раке наблюдается более высокий процент язвенно-инфильтративного и диффузно-инфильтративного типов макроскопического роста в сравнении с аденокарциномой (62,2% и 11,8% против 48,5% и 3,1%). Эта форма рака достоверно реже локализуется в верхней трети желудка в сравнении с аденокарциномой (8,0% против 20,4%; $p<0.0001$), с закономерно более низкой частотой выполненных проксимальных резекций желудка (2,3% против 13,1%; $p<0.00001$).

2. Выживаемость при перстневидноклеточном раке желудка не хуже в сравнении с другими формами аденокарциномы, если опухоль не прорастает мышечную оболочку. 3- и 5-летняя выживаемость составляет 95,2% и 84,9% при раннем перстневидноклеточном раке и 91,6% и 88,1% при ранней аденокарциноме ($p=0.53$). Медиана выживаемости при раннем ПКР не достигнута. При прорастании мышечной оболочки и глубже выживаемость больных значительно ухудшается и становится сопоставима с выживаемостью при аденокарциноме. Медиана ОВ, 3- и 5-летняя выживаемость составили 38 мес., 50,7% и 39,5% против 47 мес., 57,4% и 43,9%; $p=0.41$.

3. Больным с дискогезивной карциномой желудка дистальной локализации более оптимально выполнять гастрэктомию, так как при выполнении дистальной субтотальной резекции более часто возникают интрамуральные рецидивы.

4. Показатели 2-летней выживаемости у больных перстневидноклеточным раком после периоперационной химиотерапии лучше, однако результаты статистически недостоверны. 2-летняя выживаемость составила 67,5% в группе хирургического лечения, 72,8% в группе FLOT, 89,6% в группе FOLFIRNOX ($p=0.28$).

5. При дискогезивной карциноме отмечается высокий процент метастазирования непосредственно в перигастральную клетчатку и клетчатку сальников в сравнении с аденокарциномой (7,3% против 4,3%; $p=0.032$). Наличие опухолевых депозитов в парагастральной клетчатке у пациентов с ПКР оказывало достоверное влияние на выживаемость в сравнении с группой без опухолевых депозитов, где медиана и 5-летняя ОВ составили 14,0 месяцев и 5,9% против 26,0 месяцев и 23,5%, соответственно. Анализ отдаленных результатов в зависимости от доли перстневидных клеток, присутствующих в опухоли, в соответствии с критериями, определенными международным консенсусом по дискогезивным карциномам, также не выявил достоверных различий, хотя прослеживается тенденция к улучшению показателей по мере увеличения доли перстневидных раковых клеток. При дискогезивной карциноме, в отличие от других гистологических типов РЖ, tumor budding не является фактором неблагоприятного прогноза. Выявление ПДК у больных дискогезивной карциномой сопровождается достоверным ухудшением общей 5-летней выживаемости, при этом количество ПДК не имеет дополнительного прогностического значения.

6. При дискогезивном раке желудка частота встречаемости клинически значимых опухолевых маркеров (HER2, MSI, PD-L1 (CPS)) достоверно ниже в сравнении с кишечным/смешанным раком. Низкий уровень экспрессии RhoA при дискогезивной карциноме наблюдается достоверно чаще по сравнению с кишечным раком желудка, однако уровень экспрессии RhoA не оказывал значимого негативного влияния на ОВ у больных дискогезивными карциномами желудка ($p>0.1$). Гиперэкспрессия RPRM является неблагоприятным прогностическим фактором дискогезивных карцином желудка, поскольку при гиперэкспрессии выявляется большая распространённость опухолевого процесса и более низкие показатели ОВ ($p<0.1$). Наличие или отсутствие перстневидноклеточного компонента при дискогезивном раке не продемонстрировало влияния на степень экспрессии изученных иммуногистохимических маркеров

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с дискогезивным раком желудка дистальной локализации целесообразно выполнять гастрэктомию.
2. Проведение периоперационной химиотерапии пациентам с дискогезивными карциномами может улучшить отдаленные результаты, в особенности, при проведении режима FOLFIRINOX.
3. Пациентам с дискогезивными карциномами целесообразно исследовать молекулярно-генетический профиль для выявления MSI, Her2/neu, PD-L1 (CPS), так как наличие клинически значимых маркеров в опухоли может в дальнейшем позволить рассмотреть вопрос о проведении таргетной/иммунотерапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ACRG - Азиатская группа по изучению рака (Asian Cancer Research Group)
- CAFs – опухоль-ассоциированные фибробласты (cancer-associated fibroblasts)
- CIN – хромосомно-нестабильный (chromosomal instability)
- CLDN - клаудин
- CPS - комбинированный показатель позитивности (Combined Positive Score)
- EMT – эпителиально-мезенхимальный переход (epithelial-mesenchymal transition)
- GS – геномно-стабильный (genomically-stable)
- HER2 - рецептор эпидермального фактора роста, тип 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
- IGCA – международная ассоциация по изучению рака желудка (International gastric cancer association)
- LVI - лимфоваскулярная инвазия (lymphovascular invasion)
- MSI - микросателлитная нестабильность (Microsatellite instability)
- NGS – секвенирование нового поколения (Next-Generation sequencing)
- PDC – низкодифференцированные кластеры (poorly differentiated clusters)
- PNI - периневральная инвазия (perineural invasion)
- TAM - опухоль-ассоциированные макрофаги (tumor-associated macrophages)
- TB – опухолевое почкование (tumor budding)
- TD – опухолевые депозиты (tumor deposits)
- TIL – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (tumor-infiltrating lymphocytes)
- TME – опухолевое микроокружение (tumor microenvironment)
- TSR – опухолево-стромальное соотношение (tumor-stroma ratio)
- TCGA - Атлас генома рака (The Cancer Genome Atlas)
-
- БДУ – без дополнительных уточнений
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГЭ – гастрэктомия

ДСРЖ – дистальная субтотальная резекция желудка

ИГХ - иммуногистохимия

КТ - компьютерная томография

ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия

неПКР – перстневидноклеточный рак

ОВ – общая выживаемость

ПАО – патологоанатомическое отделение

ПКК – перстневидноклеточный компонент

ПКР – перстневидноклеточный рак

ПНИ – периневральная инвазия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РЖ – рак желудка

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Early Onset Gastric Cancer: On the Road to Unraveling Gastric Carcinogenesis / A. Milne, R. Sitarz, R. Carvalho [et al.] // *Current Molecular Medicine*. – 2007. – Vol. 7. – № 1. – P. 15-28.
2. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209-249.
3. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 Году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. – (Филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России). – ИЛ. – 252 с.
4. Cancer statistics, 2023 / R. L. Siegel, K. D. Miller, N. S. Wagle, A. Jemal // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2023. – Vol. 73. – № 1. – P. 17-48.
5. Tumor heterogeneity of gastric cancer: From the perspective of tumor-initiating cell / J.-P. Gao, W. Xu, W.-T. Liu [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24. – № 24. – P. 2567-2581.
6. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I. D. Nagtegaal, R. D. Odze, D. Klimstra [et al.] // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 76. – № 2. – P. 182-188.
7. Laurén, P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA: An Attempt at a Histo-Clinical Classification / P. Laurén // *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. – 1965. – Vol. 64. – № 1. – P. 31-49.
8. Helicobacter pylori Infection in Intestinal- and Diffuse-Type Gastric Adenocarcinomas / J. Parsonnet, D. Vandersteen, J. Goates [et al.] // *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. – 1991. – Vol. 83. – № 9. – P. 640-643.
9. Kaneko, S. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975–1989 / S. Kaneko, T. Yoshimura // *British Journal of Cancer*. – 2001. – Vol. 84. – № 3. – P. 400-405.

10. Characterization of signet ring cell carcinoma of the stomach / E. Otsuji, T. Yamaguchi, K. Sawai, T. Takahashi // *Journal of Surgical Oncology*. – 1998. – Vol. 67. – № 4. – P. 216-220.
11. Pernot, S. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge / S. Pernot // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – № 40. – P. 11428.
12. A Prognostic Model for Patients With Gastric Signet Ring Cell Carcinoma / Q. Guo, Y. Wang, J. An [et al.] // *Technology in Cancer Research & Treatment*. – 2021. – Vol. 20. – P. 15330338211027912.
13. E-cadherin immunohistochemical expression in gastric carcinoma in relation to different clinicopathological parameters / H. S. E. A. Edin, S. M. El Sayed, R. A. Bakheet, A. N. A. Allithy // *Egyptian Journal of Pathology*. – 2021. – Vol. 41. – № 1. – P. 98-104.
14. From Laurens diffuse gastric cancer to WHO's poorly cohesive carcinoma. Clinicopathological and prognostic characteristics / A. Sarriugarte Lasarte, E. García Alberdi, L. Martínez Indart [et al.]. – Text: electronic // *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. – 2020. – TITLE. – URL: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=687765746234-416274199168> (date accessed: 10.01.2025).
15. Signet Ring Cell Histology is an Independent Predictor of Poor Prognosis in Gastric Adenocarcinoma Regardless of Tumoral Clinical Presentation / G. Piessen, M. Messager, E. Leteurtre [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2009. – Vol. 250. – № 6. – P. 878-887.
16. Advanced Gastric Carcinoma with Signet Ring Cell Histology / C. Li, S. Kim, J. F. Lai [et al.] // *Oncology*. – 2007. – Vol. 72. – № 1-2. – P. 64-68.
17. Difference Between Signet Ring Cell Gastric Cancers and Non-Signet Ring Cell Gastric Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Zhang, R. Liu, W.-H. Zhang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 618477.

18. Prognosis and Biological Behavior of Gastric Signet-Ring Cell Carcinoma Better or Worse: A Meta-Analysis / S. Zhao, L. Lv, K. Zheng [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 603070.
19. Clinicopathological characteristics of signet ring cell carcinoma of the stomach / D. Y. Kim, Y. K. Park, J. K. Joo [et al.] // *ANZ Journal of Surgery*. – 2004. – Vol. 74. – № 12. – P. 1060-1064.
20. Signet Ring Cell Carcinoma of the Stomach: A Clinicopathological Comparison with the Other Histological Types. / T. Yokota, Y. Kunii, S. Teshima [et al.] // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 1998. – Vol. 186. – № 2. – P. 121-130.
21. Signet ring cell carcinoma of the stomach / Y. Maehara, Y. Sakaguchi, S. Moriguchi [et al.] // *Cancer*. – 1992. – Vol. 69. – № 7. – P. 1645-1650.
22. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach / C. Kunisaki, H. Shimada, M. Nomura [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2004. – Vol. 91. – № 10. – P. 1319-1324.
23. Practical aspects of NGS-based pathways analysis for personalized cancer science and medicine / E. A. Kotelnikova, M. Pyatnitskiy, A. Paleeva [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 32. – P. 52493-52516.
24. Evaluation of CNV detection tools for NGS panel data in genetic diagnostics / J. M. Moreno-Cabrera, J. Del Valle, E. Castellanos [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2020. – Vol. 28. – № 12. – P. 1645-1655.
25. Chia, N.-Y. Molecular classification of gastric cancer / N.-Y. Chia, P. Tan // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27. – № 5. – P. 763-769.
26. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature*. – 2014. – Vol. 513. – № 7517. – P. 202-209.
27. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes / R. Cristescu, J. Lee, M. Nebozhyn [et al.] // *Nature Medicine*. – 2015. – Vol. 21. – № 5. – P. 449-456.

28. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology / B. Hu, N. El Hajj, S. Sittler [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2012. – Vol. 3. – № 3. – P. 251-261.
29. Gastric Cancer histology: Clinicopathologic characteristics and prognostic value / J. Park, Y. Jang, J. Kim [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol. 98. – № 7. – P. 520-525.
30. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma / European Chapter of International Gastric Cancer Association, C. Mariette, F. Carneiro [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2019. – Vol. 22. – № 1. – P. 1-9.
31. Gastric poorly cohesive carcinoma: a correlative study of mutational signatures and prognostic significance based on histopathological subtypes / C. H. Kwon, Y. K. Kim, S. Lee [et al.] // *Histopathology*. – 2018. – Vol. 72. – № 4. – P. 556-568.
32. The Impact of Perioperative Chemotherapy on Survival in Patients With Gastric Signet Ring Cell Adenocarcinoma: A Multicenter Comparative Study / M. Messenger, J. H. Lefevre, V. Pichot-Delahaye [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2011. – Vol. 254. – № 5. – P. 684-693.
33. High-Grade Toxicity to Neoadjuvant Treatment for Upper Gastrointestinal Carcinomas: What is the Impact on Perioperative and Oncologic Outcomes? / the FREGAT (French EsoGastric Tumor) working group - FRENCH (Fédération de Recherche en Chirurgie), W. B. Robb, M. Messenger [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 22. – № 11. – P. 3632-3639.
34. Neoadjuvant chemotherapy vs upfront surgery for gastric signet ring cell carcinoma: A retrospective, propensity score-matched study / Y. Li, F.-H. Ma, L.-Y. Xue, Y.-T. Tian // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26. – № 8. – P. 818-827.
35. Evaluation of docetaxel- and oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in postgastrectomy gastric cancer patients reveals obvious survival benefits in docetaxel-

treated mixed signet ring cell carcinoma patients / L. Chen, Y. Shi, J. Yuan [et al.] // *Medical Oncology*. – 2014. – Vol. 31. – № 9. – P. 159.

36. Impact of Signet-Ring Cell Histology in the Management of Patients with Non-Metastatic Gastric Cancer: Results from a Retrospective Multicenter Analysis Comparing FLOT Perioperative Chemotherapy vs. Surgery Followed by Adjuvant Chemotherapy / R. Giampieri, M. G. Baleani, A. Bittoni [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15. – № 13. – P. 3342.

37. Is Preoperative Chemotherapy Followed by Surgery the Appropriate Treatment for Signet Ring Cell Containing Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction and Stomach? / U. Heger, S. Blank, C. Wiecha [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – Vol. 21. – № 5. – P. 1739-1748.

38. Neoadjuvant Therapy Improves Outcomes in Locally Advanced Signet-Ring-Cell Containing Esophagogastric Adenocarcinomas / U. Heger, L. Sisic, H. Nienhüser [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 25. – № 8. – P. 2418-2427.

39. The impact of taxane-based preoperative chemotherapy in gastroesophageal signet ring cell adenocarcinomas / S. Kim, F. Fiteni, S. Paget-Bailly [et al.] // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2015. – Vol. 8. – № 1. – P. 52.

40. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel / N. Homann, C. Pauligk, K. Luley [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2012. – Vol. 130. – № 7. – P. 1706-1713.

41. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors: NeoFLOT-trial: Intensified Preoperative Chemotherapy for GEC / C. Schulz, F. Kullmann, V. Kunzmann [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 137. – NeoFLOT. – № 3. – P. 678-685.

42. Jonckheere, N. The Membrane-Bound Mucins: How Large O-Glycoproteins Play Key Roles in Epithelial Cancers and Hold Promise as Biological

Tools for Gene-Based and Immunotherapies / N. Jonckheere, I. Van Seuningem // *Critical ReviewsTM in Oncogenesis*. – 2008. – Vol. 14. – № 2-3. – P. 177-196.

43. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / S.-E. Al-Batran, N. Homann, C. Pauligk [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 393. – № 10184. – P. 1948-1957.

44. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies / J. Machlowska, J. Baj, M. Sitarz [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – Gastric Cancer. – № 11. – P. 4012.

45. Röcken, C. Predictive biomarkers in gastric cancer / C. Röcken // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 149. – № 1. – P. 467-481.

46. The amount of signet ring cells is significantly associated with tumour stage and survival in gastric poorly cohesive tumours / M. Bencivenga, E. Treppiedi, M. Dal Cero [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 121. – № 7. – P. 1084-1089.

47. Signet ring cell percentage in poorly cohesive gastric cancer patients: A potential novel predictor of survival / F. Roviello, L. Marano, M. R. Ambrosio [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2022. – Vol. 48. – № 3. – P. 561-569.

48. The Percentage of Signet Ring Cells Is Inversely Related to Aggressive Behavior and Poor Prognosis in Mixed-Type Gastric Cancer / L. Marano, M. R. Ambrosio, L. Resca [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 897218.

49. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 / A. Lugli, R. Kirsch, Y. Ajioka [et al.] // *Modern Pathology*. – 2017. – Vol. 30. – № 9. – P. 1299-1311.

50. Prognostic and pathological impact of tumor budding in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis / Y.-X. Guo, Z.-Z. Zhang, G. Zhao, E.-H. Zhao // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2019. – Vol. 11. – № 10. – P. 898-908.

51. Tumour budding in solid cancers / A. Lugli, I. Zlobec, M. D. Berger [et al.] // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 18. – № 2. – P. 101-115.
52. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer / Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, T. Watanabe, M. Itabashi [et al.] // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-29.
53. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition – Annotations of colorectal lesions / M. Vieth, P. Quirke, R. Lambert [et al.] // *Endoscopy*. – 2012. – Vol. 44. – № S 03. – P. SE131-SE139.
54. The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer / F. Liang, W. Cao, Y. Wang [et al.] // *Pathology - Research and Practice*. – 2013. – Vol. 209. – № 5. – P. 269-275.
55. Karamitopoulou, E. Tumour budding is a strong and independent prognostic factor in pancreatic cancer. Reply to Comment / E. Karamitopoulou, B. Gloor // *European Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 49. – № 10. – P. 2458-2459.
56. Tumor budding is a significant indicator of a poor prognosis in lung squamous cell carcinoma patients / R. Masuda, H. Kijima, N. Imamura [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2012. – Vol. 6. – № 5. – P. 937-943.
57. Tumor-cell dissociation at the invasion front: A new prognostic parameter in gastric cancer patients / H. E. Gabbert, S. Meier, C. D. Gerharz, G. Hommel // *International Journal of Cancer*. – 1992. – Vol. 50. – № 2. – P. 202-207.
58. Tropomyosin-related receptor kinase B at the invasive front and tumour cell dedifferentiation in gastric cancer / K. Tanaka, T. Shimura, T. Kitajima [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 110. – № 12. – P. 2923-2934.
59. Yim, K. Modified Tumor Budding as a Better Predictor of Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer: Possible Real-World Applications / K. Yim, W. M. Jang, S. H. Lee // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 14. – P. 3405.
60. Post-neoadjuvant assessment of tumour budding according to ITBCC subgroups delivers stage- and regression-grade independent prognostic information in

intestinal-type gastric adenocarcinoma / M. Jesinghaus, A. Herz, M. Kohlruss [et al.] // *The Journal of Pathology: Clinical Research*. – 2022. – Vol. 8. – № 5. – P. 448-457.

61. Tumor Budding Is Independently Predictive for Lymph Node Involvement in Early Gastric Cancer / M. Gulluoglu, G. Yegen, Y. Ozluk [et al.] // *International Journal of Surgical Pathology*. – 2015. – Vol. 23. – № 5. – P. 349-358.

62. Tumor Budding and Prognosis in Gastric Adenocarcinoma / N. Kemi, M. Eskuri, J. Ikäläinen [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2019. – Vol. 43. – № 2. – P. 229-234.

63. Evaluation of Tumor Budding in Predicting Survival for Gastric Carcinoma Patients in Vietnam / T. V. Dao, C. V. Nguyen, Q. T. Nguyen [et al.] // *Cancer Control*. – 2020. – Vol. 27. – № 1. – P. 1073274820968883.

64. Xiao, S.-M. Tumor budding in gastric cancer / S.-M. Xiao, J. Li // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2023. – Vol. 15. – № 4. – P. 578-591.

65. Tumor budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma is associated with nodal metastasis and recurrence / S. Olsen, L. Jin, R. C. Fields [et al.] // *Human Pathology*. – 2017. – Vol. 68. – P. 26-33.

66. Tumor Budding and Poorly Differentiated Clusters in Small Intestinal Adenocarcinoma / S.-Y. Jun, J.-Y. Chung, N. Yoon [et al.] // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12. – № 8. – P. 2199.

67. New Criteria for Histologic Grading of Colorectal Cancer / H. Ueno, Y. Kajiwara, H. Shimazaki [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2012. – Vol. 36. – № 2. – P. 193-201.

68. Prognostic Ability of Tumor Budding Outperforms Poorly Differentiated Clusters in Gastric Cancer / L. Szalai, Á. Jakab, I. Kocsmár [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 19. – P. 4731.

69. Role of poorly differentiated cluster in gastric cancer: is it a new prognosis factor? / L. Sorrentino, N. De Ruvo, F. Serra [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 57. – № 1. – P. 44-49.

70. Tumor-infiltrating lymphocytes: A new hope / A. A. Sarnaik, P. Hwu, J. J. Mulé, S. Pilon-Thomas // *Cancer Cell*. – 2024. – Vol. 42. – № 8. – P. 1315-1318.

71. Tumor-infiltrating lymphocytes: Warriors fight against tumors powerfully / B. Lin, L. Du, H. Li [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2020. – Vol. 132. – P. 110873.
72. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: a meta-analysis and experimental validation / N. Zhang, M. Cao, Y. Duan [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2020. – Vol. 16. – № 5. – P. 1092-1103.
73. MacCARTY, W. C. PRINCIPLES OF PROGNOSIS IN CANCER / W. C. MacCARTY // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. – 1931. – Vol. 96. – № 1. – P. 30.
74. Dunn, G. P. The Three Es of Cancer Immunoediting / G. P. Dunn, L. J. Old, R. D. Schreiber // *Annual Review of Immunology*. – 2004. – Vol. 22. – № 1. – P. 329-360.
75. Santoiemma, P. P. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer / P. P. Santoiemma, D. J. Powell // *Cancer Biology & Therapy*. – 2015. – Vol. 16. – № 6. – P. 807-820.
76. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / W. Ding, X. Xu, Y. Qian [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97. – № 50. – P. e13301.
77. Single-cell atlases link macrophages and CD8+ T-cell subpopulations to disease progression and immunotherapy response in urothelial carcinoma / Y. Liang, Y. Tan, B. Guan [et al.] // *Theranostics*. – 2022. – Vol. 12. – № 18. – P. 7745-7759.
78. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: The Fundamental Indication and Application on Immunotherapy / Z. Bai, Y. Zhou, Z. Ye [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 808964.
79. Prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes in non-small cell lung carcinomas / M. Mlika, A. Saidi, N. Mejri [et al.] // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. – 2022. – Vol. 30. – № 2. – P. 177-184.
80. Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome / J. Galon, A. Costes, F. Sanchez-Cabo [et al.] // *Science*. – 2006. – Vol. 313. – № 5795. – P. 1960-1964.

81. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 / R. Salgado, C. Denkert, S. Demaria [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № 2. – P. 259-271.
82. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis / J. S. Lee, H. S. Won, D. S. Sun [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97. – № 32. – P. e11769.
83. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer / H. E. Lee, S. W. Chae, Y. J. Lee [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 99. – № 10. – P. 1704-1711.
84. Association between tumor-stroma ratio and prognosis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis / J. Wu, C. Liang, M. Chen, W. Su // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 42. – P. 68954-68965.
85. Tlsty, T. D. Tumor stroma and regulation of cancer development / T. D. Tlsty, L. M. Coussens // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. – 2006. – Vol. 1. – № 1. – P. 119-150.
86. Prognostic significance of the tumor-stroma ratio: validation study in node-negative premenopausal breast cancer patients from the EORTC perioperative chemotherapy (POP) trial (10854) / T. J. A. Dekker, C. J. H. Van De Velde, G. W. Van Pelt [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2013. – Vol. 139. – № 2. – P. 371-379.
87. The prognostic value of tumour stroma ratio and tumour budding in stage II colon cancer. A nationwide population-based study / A. C. Eriksen, F. B. Sørensen, J. Lindebjerg [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2018. – Vol. 33. – № 8. – P. 1115-1124.
88. Wang, D. Tumor–stroma ratio predicts prognosis and PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma / D. Wang, J. Luo, Y. Tao // *BMC Cancer*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 434.

89. Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in NSCLC / T. Zhang, J. Xu, H. Shen [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2015. – Vol. 8. – № 9. – P. 11348-11355.
90. Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in early cervical carcinoma / J. Liu, J. Liu, J. Li [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2014. – Vol. 132. – № 1. – P. 81-86.
91. The proportion of tumor-stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: validation in the VICTOR trial / A. Huijbers, R. A. E. M. Tollenaar, G. W. V Pelt [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – № 1. – P. 179-185.
92. Presence of a high amount of stroma and downregulation of SMAD4 predict for worse survival for stage I-II colon cancer patients / W. E. Mesker, G.-J. Liefers, J. M. C. Junggeburst [et al.] // *Cellular Oncology: The Official Journal of the International Society for Cellular Oncology*. – 2009. – Vol. 31. – № 3. – P. 169-178.
93. The stromal part of adenocarcinomas of the oesophagus: Does it conceal targets for therapy? / E. F. W. Courrech Staal, M. W. J. M. Wouters, J. W. Van Sandick [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 46. – № 4. – P. 720-728.
94. Tumor-stroma ratio in the primary tumor is a prognostic factor in early breast cancer patients, especially in triple-negative carcinoma patients / E. M. de Kruijf, J. G. H. van Nes, C. J. H. van de Velde [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2011. – Vol. 125. – № 3. – P. 687-696.
95. Oya, Y. Tumor microenvironment in gastric cancers / Y. Oya, Y. Hayakawa, K. Koike // *Cancer Science*. – 2020. – Vol. 111. – № 8. – P. 2696-2707.
96. Kemi, N. Tumour-stroma ratio and 5-year mortality in gastric adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / N. Kemi, M. Eskuri, J. H. Kauppila // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 16018.
97. Tumour-stroma ratio and prognosis in gastric adenocarcinoma / N. Kemi, M. Eskuri, A. Herva [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 119. – № 4. – P. 435-439.

98. Intratumor stromal proportion predicts aggressive phenotype of gastric signet ring cell carcinomas / D. Lee, I.-H. Ham, S. Y. Son [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2017. – Vol. 20. – № 4. – P. 591-601.
99. Prognostic value of desmoplastic stromal reaction, tumor budding and tumor-stroma ratio in stage II colorectal cancer / S. Fan, X. Cui, L. Zheng [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2022. – Vol. 13. – № 6. – P. 2903-2921.
100. Histologic Categorization of Desmoplastic Reaction: Its Relevance to the Colorectal Cancer Microenvironment and Prognosis / H. Ueno, E. Shinto, H. Shimazaki [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 22. – № 5. – P. 1504-1512.
101. Prognostic significance of tumor budding, desmoplastic reaction, and lymphocytic infiltration in patients with gastric adenocarcinoma / A. Yavuz, K. Simsek, A. Alpsoy [et al.]. – Text: electronic // *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. – 2024. – Vol. 15. – № 1. – URL: <https://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v15/i1/91237.htm> (date accessed: 17.01.2025).
102. Gabriel, W. B. Lymphatic spread in cancer of the rectum / W. B. Gabriel, C. Dukes, H. J. R. Bussey // *Journal of British Surgery*. – 1935. – Vol. 23. – № 90. – P. 395-413.
103. Impact of Microscopic Extranodal Tumor Deposits on the Outcome of Patients With Rectal Cancer / A. Prabhudesai, S. Arif, C. J. Finlayson, D. Kumar // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2003. – Vol. 46. – № 11. – P. 1531-1537.
104. Nagtegaal, I. D. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review / I. D. Nagtegaal, P. Quirke // *Histopathology*. – 2007. – Vol. 51. – № 2. – P. 141-149.
105. Mesorectal Microfoci Adversely Affect the Prognosis of Patients With Rectal Cancer / C. Ratto, R. Ricci, C. Rossi [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2002. – Vol. 45. – № 6. – P. 733-742.
106. The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations / B. O’Sullivan, J. Brierley, D. Byrd [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2017. – Vol. 18. – № 7. – P. 849-851.

107. Tumour deposits are a significant prognostic factor in gastric cancer – a systematic review and meta-analysis / C. Graham Martínez, N. Knijn, M. Verheij [et al.] // *Histopathology*. – 2019. – Vol. 74. – № 6. – P. 809-816.
108. Incorporation of Extranodal Metastasis of Gastric Carcinoma into the 7th Edition UICC TNM Staging System / W. Wang, Y. Li, Y. Zhang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6. – № 6. – P. e19557.
109. Prognostic significance of perigastric tumor deposits in patients with primary gastric cancer / S. Anup, J. Lu, C.-H. Zheng [et al.] // *BMC Surgery*. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 84.
110. Prognostic significance of tumor deposits in gastric cancer patients who underwent radical surgery / Z. Sun, Z. Wang, Y. Xu [et al.] // *Surgery*. – 2012. – Vol. 151. – № 6. – P. 871-881.
111. Evaluation of the impact of tumor deposits on prognosis in gastric cancer and a proposal for their incorporation into the AJCC staging system / H. Chen, Z. Tang, L. Chen [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 44. – № 12. – P. 1990-1996.
112. Hashimoto, I. Claudins and Gastric Cancer: An Overview / I. Hashimoto, T. Oshima // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 2. – P. 290.
113. Prognostic significance of frequent CLDN18-ARHGAP26/6 fusion in gastric signet-ring cell cancer / Y. Shu, W. Zhang, Q. Hou [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 2447.
114. Claudin and pancreatic cancer / C. Wang, N. Wu, B. Pei [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1136227.
115. Claudins and hepatocellular carcinoma / W. Wang, Y. Zhou, W. Li [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2024. – Vol. 171. – P. 116109.
116. Histo- and immunohistochemistry-based estimation of the TCGA and ACRG molecular subtypes for gastric carcinoma and their prognostic significance: A single-institution study / J.-Y. Yoon, K. Sy, C. Brezden-Masley, C. J. Stretcher // *PLOS ONE*. – 2019. – Vol. 14. – № 12. – P. e0224812.

117. CLDN18: Clinical, Pathological, and Genetic Signatures with DrugScreening in Gastric Adenocarcinoma / J. Y. Hur, K.-W. Min, Y.-K. Noh [et al.]. – Text : electronic // Current Medicinal Chemistry. – 2024. – Vol. 31. – CLDN18. – URL: <https://www.eurekaselect.com/229053/article> (date accessed: 17.01.2025).

118. Claudin-18 Splice Variant 2 Is a Pan-Cancer Target Suitable for Therapeutic Antibody Development / U. Sahin, M. Koslowski, K. Dhaene [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2008. – Vol. 14. – № 23. – P. 7624-7634.

119. claudin-18 , a Novel Downstream Target Gene for the T/EBP/NKX2.1 Homeodomain Transcription Factor, Encodes Lung- and Stomach-Specific Isoforms through Alternative Splicing / T. Niimi, K. Nagashima, J. M. Ward [et al.] // Molecular and Cellular Biology. – 2001. – Vol. 21. – № 21. – P. 7380-7390.

120. Down-regulation of the claudin-18 gene, identified through serial analysis of gene expression data analysis, in gastric cancer with an intestinal phenotype / Y. Sanada, N. Oue, Y. Mitani [et al.] // The Journal of Pathology. – 2006. – Vol. 208. – № 5. – P. 633-642.

121. Association of CLDN18 Protein Expression with Clinicopathological Features and Prognosis in Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas / A. Pellino, S. Brignola, E. Riello [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2021. – Vol. 11. – № 11. – P. 1095.

122. Expression of claudin-7 and loss of claudin-18 correlate with poor prognosis in gastric cancer / K.-H. Jun, J.-H. Kim, J.-H. Jung [et al.] // International Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 12. – № 2. – P. 156-162.

123. The Significance of the CLDN18-ARHGAP Fusion Gene in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / W.-H. Zhang, S.-Y. Zhang, Q.-Q. Hou [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2020. – Vol. 10. – P. 1214.

124. Clinicopathologic Relevance of Claudin 18.2 Expression in Gastric Cancer: A Meta-Analysis / B. S. Ungureanu, C.-V. Lungulescu, D. Pirici [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2021. – Vol. 11. – P. 643872.

125. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and

gastro-oesophageal adenocarcinoma / U. Sahin, Ö. Türeci, G. Manikhas [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32. – FAST. – № 5. – P. 609-619.

126. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial / K. Shitara, F. Lordick, Y.-J. Bang [et al.] // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 401. – № 10389. – P. 1655-1668.

127. Nam, S. RHOA in Gastric Cancer: Functional Roles and Therapeutic Potential / S. Nam, J. H. Kim, D. H. Lee // *Frontiers in Genetics*. – 2019. – Vol. 10. – RHOA in Gastric Cancer. – P. 438.

128. Nam, S. RHOA protein expression correlates with clinical features in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Nam, Y. Lee, J. H. Kim // *BMC Cancer*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 798.

129. RHOA mutation in diffuse-type gastric cancer: a comparative clinicopathology analysis of 87 cases / T. Ushiku, S. Ishikawa, M. Kakiuchi [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2016. – Vol. 19. – P. 403-411.

130. Characterization of Poorly Cohesive and Signet Ring Cell Carcinomas and Identification of PTPRM as a Diagnostic Marker / G. E. Bae, S. H. Kang, J. S. Kim [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 10. – P. 2502.

131. Östman, A. Protein-tyrosine phosphatases and cancer / A. Östman, C. Hellberg, F. D. Böhmer // *Nature Reviews Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – № 4. – P. 307-320.

132. Protein Tyrosine Phosphatase μ (PTP μ or PTPRM), a Negative Regulator of Proliferation and Invasion of Breast Cancer Cells, Is Associated with Disease Prognosis / P.-H. Sun, L. Ye, M. D. Mason, W. G. Jiang // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – № 11. – P. e50183.

133. Loss of PTPRM Associates with the Pathogenic Development of Colorectal Adenoma-Carcinoma Sequence / P.-R. Sudhir, S.-T. Lin, C. Chia-Wen [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – № 1. – P. 9633.

134. PTPRM, a candidate tumor suppressor gene in small intestinal neuroendocrine tumors / E. Barazeghi, P. Hellman, G. Westin, P. Stålberg // *Endocrine Connections*. – 2019. – Vol. 8. – № 8. – P. 1126-1135.

135. High expression of PTPRM predicts poor prognosis and promotes tumor growth and lymph node metastasis in cervical cancer / P. Liu, C. Zhang, Y. Liao [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2020. – Vol. 11. – № 8. – P. 687.

136. Novel Internationally Verified Method Reports Desmoplastic Reaction as the Most Significant Prognostic Feature For Disease-specific Survival in Stage II Colorectal Cancer / I. P. Nearchou, Y. Kajiwara, S. Mochizuki [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2019. – Vol. 43. – № 9. – P. 1239-1248.

137. The tumour–stroma ratio in colon cancer: the biological role and its prognostic impact / G. W. Van Pelt, T. P. Sandberg, H. Morreau [et al.] // *Histopathology*. – 2018. – Vol. 73. – № 2. – P. 197-206.

138. RhoA, Claudin 18, and c-MET in Gastric Cancer: Clinicopathological Characteristics and Prognostic Significance in Curative Resected Patients / M. A. Pereira, M. F. K. P. Ramos, A. R. Dias [et al.] // *Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 4.

139. Неред С. Н., Клименков А. А., Перевошиков А. Г. Клинико-морфологические особенности перстневидноклеточного рака желудка // *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2004 – Т.15. - №3. – С.37-42.

140. Торосян Р.О., Неред С.Н., Козлов Н.А., Сунь Хэнянь, Кононец П.В., Стилиди И.С. Прогноз при диффузном раке желудка дистальной локализации в зависимости от объема хирургического вмешательства. *Наука и инновации в медицине*. – 2025. – Т.10. – №1. – С.56-62.

141. Неред С.Н., Торосян Р.О., Козлов Н.А., Сунь Х., Авдюхин И.Г., Кононец П.В., Стилиди И.С. Частота встречаемости MSI, PD-L1 (CPS), HER2 при дискогезивных карциномах желудка. *Архив патологии*. – 2025. – Т.87. – №2. – С.11-17.