

МОЧАЛЬНИКОВА ВАЛЕРИЯ ВАСИЛЬЕВНА

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА РАННЕГО РАКА
ЖЕЛУДКА (ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ МУЦИНОВ, ФАКТОРОВ
КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ И АПОПТОЗА)**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.3.2 Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Перовщиков Александр Григорьевич

Официальные оппоненты:

Михалёва Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына».

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по онкологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация:

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «7» апреля 2022 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru

Автореферат разослан «.....» 2022 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Ранний рак желудка (РРЖ), в отличие от распространенного, имеет благоприятный прогноз. Низкий риск метастазирования, высокая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость больных, а также совершенствование эндоскопической хирургии позволяет в части случаев РРЖ отказаться от расширенной хирургической операции и провести эндоскопическое удаление опухоли. Это кардинальным образом улучшает качество жизни больных, снижает затраты на лечение, уменьшает частоту послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность.

Учитывая возможность контролируемой по глубине эндоскопической диссекции и полнослойной резекции РРЖ, вопросы местной радикальности эндоскопической операции во многом решены. Наличие местного рецидива или продолженного роста не является фатальным, так как предполагает возможность повторного вмешательства в том или ином объеме. Наиболее важной остается проблема лимфогенного метастазирования РРЖ, дооперационная диагностика которого весьма затруднительна. Доказано, что даже при использовании новейших методик клинического обследования больных в мировой практике не существует точного метода предоперационного выявления метастазов в регионарные лимфатические узлы. В свою очередь, прогностический метод расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ имеет более высокую прогностическую ценность, чем предоперационная клиническая диагностика метастатического процесса и является более надежным инструментом для отбора больных для эндоскопической резекции слизистой (ЭРС) и эндоскопической подслизистой диссекции (ЭПД). Чувствительность прогностического метода составляет более 85%. Предоперационный расчет риска лимфогенного метастазирования РРЖ основан на ретроспективном анализе клиническо-морфологических и иммуногистохимических характеристик статистически значимого количества случаев РРЖ с уже известной частотой лимфогенного метастазирования и производится на операционном материале расширенных хирургических операций.

Актуальность проблемы также обусловлена тем, что на сегодняшний день количественных моделей индивидуального прогнозирования риска лимфогенного метастазирования РРЖ, при использовании которых была бы возможность соотнести преимущества и риски вариантов лечения РРЖ для каждого конкретного больного, по-прежнему немного. Большинство из моделей разработано на популяции стран Западно-Азиатского региона. Также немаловажным аспектом проблемы является то, что нет опубликованных данных о результатах применения наиболее используемых показаний к эндоскопическому лечению, предложенной JGCA, в практике Российских онкологических центров.

Все вышеперечисленное позволяет считать проблему актуальной и свидетельствует о необходимости ее дальнейшего изучения.

Цель исследования

Изучить прогностические факторы лимфогенного метастазирования на основе клинико-морфологических характеристик и иммуногистохимического профиля РРЖ.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинические и морфологические характеристики РРЖ и выявить прогностически важные факторы лимфогенного метастазирования.
2. Определить варианты муцинового профиля РРЖ и особенности экспрессии маркеров Е-катгерина и р53. Установить корреляционную зависимость вариантов иммуногистохимического профиля РРЖ с частотой лимфогенного метастазирования.
3. Выявить факторы риска лимфогенного метастазирования РРЖ и создать прогностическую модель расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ.
4. Сравнить эффективность разработанной нами прогностической модели с эффективностью системы показаний к ЭЛ, предложенной JGCA.
5. Проанализировать общую и безрецидивную выживаемость больных РРЖ.

Методология и методы исследования

Методология данного научного исследования заключалась в морфологическом и иммуногистохимическом исследовании ретроспективного операционного материала больных РРЖ, изучении клинических, морфологических и иммуногистохимических факторов риска лимфогенного метастазирования, данных 5-, 10- и 15-летней общей и опухоль-специфической выживаемости больных РРЖ, статистическом анализе полученных результатов, разработке математической прогностической модели расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ, проверке работы прогностической модели, сравнении результатов работы прогностической модели с результатами при использовании системы JGCA и формулировании выводов исследования.

Решение поставленных задач осуществлялось на основе сравнительного, логистического и статистического анализа, а также посредством графической интерпретации результатов частоты лимфогенного метастазирования РРЖ.

Для проведения работы был разработан дизайн ретроспективного исследования. Критериями включения в исследование были: гистологический диагноз РРЖ, из исследования были исключены случаи с исследованием менее 12 лимфатических узлов, случаи пенетрации изъязвления в мышечный слой и случаи с операционным материалом недостаточного качества.

На первом этапе исследования из базы данных НМИЦ «Онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России за период с 1990 по 2006 годы отобрано 404 больных РРЖ. Создана база данных РРЖ и собраны данные катамнеза пациентов с целью уточнения их клинического статуса на момент проведения исследования. Был проведен анализ клинических морфологических и иммуногистохимических характеристик РРЖ. На втором этапе исследования был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ с идентификацией значимых клинических, морфологических и иммуногистохимических факторов, влияющих на лимфогенного метастазирование и разработана математическая прогностическая модель расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ. Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica for Windows v.10 и SPSS v.21.

Научная новизна

Впервые на значительном клиническом материале Российской популяции больных РРЖ проведен комплексный анализ клинических, морфологических и иммуногистохимических характеристик РРЖ с учетом требований современных классификаций.

Разработана прогностическая математическая модель расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ, основанная на использовании вышеперечисленных факторов.

Проведена оценка эффективности применения абсолютных и расширенных показаний, предложенных JGCA, на российской популяции больных.

Проведено сравнение эффективности работы системы показаний JGCA и разработанной в исследовании прогностической модели расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ.

В целях повышения органосохраняющего потенциала, разработано решающее правило для расчета риска лимфогенного метастазирования в случаях РРЖ, морфологические характеристики которого превышают расширенные показания системы JGCA.

Теоретическая и практическая значимость

Для отбора случаев РРЖ на эндоскопическое лечение, на основе независимых факторов лимфогенного метастазирования, в исследовании разработана прогностическая математическая модель индивидуального расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ.

В исследовании были ретроспективно применены показания к эндоскопическому лечению, предложенные системой JGCA. Абсолютные показания системы JGCA являются безопасными для использования. Расширенные показания JGCA имеют низкий риск лимфогенного метастазирования. Для более точного выявления случаев лимфогенного метастазирования в пределах расширенных показаний JGCA, предлагается использовать разработанную в исследовании прогностическую математическую модель расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ, которая обладает большей эффективностью.

В случаях РРЖ, морфологические характеристики которых не соответствуют расширенным показаниям системы JGCA, разработано уточненное решающее правило, которое обладает хорошим органосохраняющим потенциалом. Данное решающее правило рекомендуется применять при высоком риске расширенной хирургической операции.

Личный вклад автора

Автором был проведен самостоятельный анализ научной литературы, изучена степень разработанности проблемы. Соискатель самостоятельно исследовала гистологические микропрепараты 404 случаев РРЖ, систематизировала базу данных по РРЖ за пятнадцать лет, провела анализ иммуногистохимических микропрепаратов, провела сбор и статистический анализ данных. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично Мочальниковой В. В.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация Мочальниковой Валерии Васильевны соответствует паспорту специальности 3.1.6. онкология, лучевая терапия, 3.3.2 патологическая анатомия и области исследований п.3 «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики».

Положения, выносимые на защиту

1. Возможность расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования с целью определения тактики лечения РРЖ – эндоскопического лечения или расширенной хирургической операции.

2. Безопасность использования абсолютных и расширенных показаний системы JGCA и уточнение расширенных показаний JGCA с помощью предложенной нами прогностической модели расчета риска метастазирования РРЖ.

3. Возможность проведения эндоскопического лечения в некоторых случаях РРЖ, морфологические характеристики которых не соответствуют расширенным показаниям системы JGCA, с учетом использования уточненного решающего правила, обладающего более органосохраняющим потенциалом при минимальном риске лимфогенного метастазирования.

Внедрение результатов исследования

Предложенная прогностическая система расчета риска лимфогенного метастазирования используется в эндоскопическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для отбора больных на эндоскопическое лечение РРЖ, а также для определения безопасности проведенного эндоскопического лечения.

Апробация диссертации

Апробация диссертации состоялась 13 апреля 2021 года на совместной научной конференции отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, эндоскопического отделения, онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №17, химиотерапевтического отделения №2, №3, №6 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Основные положения работы доложены на Международном форуме «Инновационные технологии» (Москва, 2021 г), конференции RUSSCO «Опухоли ЖКТ» (Москва, 2021 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 3 статьи, в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, главы «Обзор литературы», главы «Материалы и методы», двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 104 таблицами и 25 рисунками. Список литературы содержит указание на 1 работу отечественного автора и 182 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика обследованных больных

В исследование включены 404 пациента - 214 (53,0) пациентов мужского пола и 190 (47,0) – женского пола. Основным критерием включения пациентов в исследование был рак желудка с глубиной инвазии в пределах слизистого и подслизистого слоев (pT1), независимо от наличия метастазов в лимфатических узлах. Возраст пациентов варьировал от 24 до 90 лет (средний возраст $57,6 \pm 11,5$ лет, медиана 58,4 года). Среднее время наблюдения за больными составило $119,6 \pm 61,9$ месяца (от 0,3 до 252,3 месяцев, медиана 131,7 месяца). В нашем исследовании метастазы в регионарных лимфоузлах выявлены у 54 (13,4%) из 404 больных.

Способы оценки морфологических параметров РРЖ

Изучены следующие морфологические параметры РРЖ: локализация, размер и макроскопический тип опухоли, глубина инвазии, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли в соответствии с классификациями ВОЗ 2019г, JGCA 2017г, Lauren

P., Nakamura K., наличие фиброза и изъязвления опухоли, наличие лимфо-васкулярной инвазии. Размер опухоли, локализация и макроскопические типы были оценены и классифицированы с учетом классификации JGCA 2017г. При пересмотре препаратов также изучалось состояние лимфатических узлов. Совпадение данных составило 98%. В сложных случаях к исследованию привлекались консультанты.

Лабораторные методы исследования

Рутинная окраска гематоксилин/эозином проводилась на срезах с блока опухоли (фиксация - 10% забуференный раствор формалина в течение 24 часов, проводка по стандартной методике и заливка в парафин). Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнялось на серийных депарафинизированных срезах опухолевой ткани с помощью биотин-стрептавидинового иммунопероксидазного метода на парафиновых срезах толщиной 5 мкм по стандартному протоколу, с использованием наиболее репрезентативного парафинового блока операционного материала. ИГХ проведено с готовыми первичными моноклональными АТ фирмы Leica Bond: Muc - 2 (клон Ccp58), MUC-5AC (клон CLH2), CD 10 (клон ALB1), p53 (клон DO-7), MUC 6 (клон MRQ-20), E-катгерин (клон EP 700Y). Реакции проводили с помощью автоматического иммуногистостейнера «Leica Bond-MAX». Процент положительно окрашенных клеток оценивался двумя независимыми патологами, расхождения в интерпретации оценки были решены на основе консенсуса. Для оценки целостности мышечной пластинки слизистой оболочки проведено ИГХ с первичными моноклональными АТ фирмы Leica Bond к десмину (клон DE-R-11), а для определения наличия опухолевых эмболов в просвете кровеносных сосудов - с первичными моноклональными АТ фирмы Leica Bond к CD34 (клон QBEnd/10) и фирмы Cell Marque к Podoplanin (клон D2-40). С целью подтверждения эпителиального генеза клеточных кластеров в просвете сосудов нами использовалось ИГХ с АТ к CK18 (клон B22.1.B23.1).

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка материала и расчеты показателей были проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, статистических пакетов лицензионных программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v.21. Показатели выживаемости были рассчитаны из реальных данных длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана-Мейера. Была оценена общая, опухоль-специфическая выживаемость и выживаемость без признаков прогрессирования. Достоверность различий выживаемости в группах рассчитывали по тесту логарифмического ранжирования (log-rank test). Характер распределения количественных показателей определялся с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность

различий значений средних показателей оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Степень взаимосвязи параметров оценивалась с помощью корреляционного анализа Спирмена. Для построения математических моделей использовались результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа. Определение пороговых значений количественных показателей, соответствующих оптимальному соотношению чувствительности и специфичности, выполнялись методом построения ROC-кривой. Также оценивались площади под ROC-кривой, 95% доверительный интервал и уровень значимости. Для оценки информативности математической модели и уточненного решающего правила были рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, точности и тест прогнозирования положительного результата.

Результаты исследования

В клинико-морфологический анализ были включены такие характеристики как пол и возраст больных, локализация, размер и глубина инвазии опухоли, макроскопический тип, гистологический тип по классификациям ВОЗ 2019г, JGCA 2017г, Lauren P. Nakamura K., наличие изъязвления, фиброза опухоли и наличие лимфатической инвазии. Изучены частота и закономерность лимфогенного метастазирования РРЖ в зависимости от вышеперечисленных факторов.

Пол и возраст. При изучении клинических характеристик РРЖ было выявлено, что в большинстве возрастных групп у женщин наблюдалась более высокая частота метастазирования, чем у мужчин. В таких важных возрастных группах до 40 лет и 50-59 лет – практически в два раза (18,2% против 9,1% и 15,4% против 6,6%, соответственно).

Глубина инвазии. Для измерения глубины инвазии РРЖ было исследовано два способа измерения: классический метод JGCA/ Gotoda T. и альтернативный метод Kim J. Предпочтение было отдано классическому методу. Глубина инвазии является независимым фактором лимфогенного метастазирования. При подслизистой инвазии РРЖ количество случаев метастазирования увеличивается с 6,4% до 26,8% ($p=0,0001$). При исследовании глубины инвазии в микрометрах при внутрислизистом РРЖ и при подслизистом РРЖ с глубиной инвазии до 100мкм наблюдалась одинаковая частота метастазирования (6,4% и 5,0%, соответственно). При глубине инвазии до 300мкм частота метастазирования составляла 17,6% ($p=0,00001$), при глубине инвазии до 500мкм - 14,8% ($p=0,00001$). Однако при глубине инвазии более 500 мкм – частота метастазирования составила 45,6%, данные достоверны по сравнению со всеми показателями глубины инвазии (Таблица 1).

Таблица 1 – Зависимость частоты лимфогенного метастазирования РРЖ от глубины инвазии опухоли (мкм)

	Глубина инвазии в мкм									
	0		1-100		101-300		301-500		Более 500	
Число пациентов	266		20		34		27		57	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
N0	249	93,6	19	95,0	28	82,4	23	85,2	31	54,4
N(+)	17	6,4* ⁺	1	5,0*	6	17,6* [#]	4	14,8* [#]	26	45,6
#статистически значимые различия по сравнению с М и до 100мкм p<0,05 *статистически значимые различия по сравнению с глубиной инвазии более 500, p<0,05 +статистически значимые различия по сравнению с 101-300, p<0,05										

Размер опухоли увеличивался при увеличении глубины инвазии РРЖ и являлся независимым фактором лимфогенного метастазирования. При увеличении максимального размера опухоли на 1 см частота метастазирования увеличивалась вдвое (Таблица 2).

Таблица 2 – Зависимость частоты лимфогенного метастазирования от размера опухоли

	Размер опухоли					
	1-2 см		2,01-3 см		Более 3 см	
Число пациентов	172		98		60	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
N0	160	93,0	85	86,7	41	68,3
N(+)	12	7,0*	13	13,3*	19	31,7
*статистически значимые различия по сравнению с опухолями более 3 см, p<0,05						

Макроскопический тип. С увеличением глубины инвазии количество случаев более благоприятного 0 I макроскопического типа достоверно снижалось (SM1 – 17,3%, p=0,023; SM2 – 14,0%, p=0,013). Макроскопический тип опухоли является одним из самых важных прогностических факторов. При 0 III макроскопическом типе метастазирование наблюдалось в половине случаев РРЖ, независимо от глубины инвазии, изъязвления или других морфологических характеристик опухоли (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота метастазирования РРЖ в зависимости от макроскопического типа опухоли

	макроскопический тип опухоли									
	0 I		0 II а		0 II б		0 II с		0 III	
Число пациентов	99		65		39		137		64	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
N0	90	90,9	62	95,4	37	94,9	131	95,6	30	46,9
N(+)	9	9,1*	3	4,6*	2	5,1*	6	4,4*	34	53,1
*статистически значимые различия по сравнению с 0 III типом, p<0,05										

Изъязвление опухоли. В нашем исследовании данный термин включал истинное поверхностное изъязвление, сочетание поверхностного изъязвления с перитуморальным

фиброзом и перитуморальный фиброз с признаками полной эпителизации поверхности. В дальнейшем этот процесс был рассмотрен как бинарный, но наличие хотя бы одного из этих признаков увеличивало частоту лимфогенного метастазирования РРЖ в шесть раз - с 4,5% до 27,2% ($p=0,00001$). Фиброз и изъязвление являлись независимыми прогностическими факторами лимфогенного метастазирования РРЖ (Таблица 4).

Таблица 4 – Зависимость лимфогенного метастазирования РРЖ от изъязвления опухоли

		Глубина инвазии						Всего	
		M		SM1		SM2			
Число пациентов		266		81		57		404	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Фиброз и изъязвление	Нет	189	71,1	39	48,1	20	35,1	248	61,4
	есть	77	28,9	42	51,9*	37	64,9*	156	38,6

*статистически значимые различия по сравнению с M, $p<0,05$

Гистологическая классификация Lauren P При внутрислизистом РРЖ с кишечным типом по классификации Lauren P. частота лимфогенного метастазирования достоверно ниже по сравнению со смешанным ($p=0,048$). При подслизистом РРЖ гистотип по классификации Lauren P. не влиял на частоту лимфогенного метастазирования (Таблица 5).

Таблица 5 – Зависимость лимфогенного метастазирования от гистологического типа по классификации Lauren P

Число пациентов	кишечный		диффузный		смешанный	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
	218		144		42	
N0	188	86,2	129	89,6	33	78,6
N+	30	13,8	15	10,4	9	21,4

Классификация JGCA. Минимальная частота лимфогенного метастазирования наблюдалась при высокодифференцированной тубулярной аденокарциноме TUB1 - 0,9% (Таблица 6). При снижении дифференцировки аденокарциномы частота метастазирования РРЖ увеличивалась: умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома TUB2 - 15,2% ($p=0,0023$), низкодифференцированная несолидная карцинома 2 – 26,4% ($p=0,00001$). При перстневидноклеточном раке определялась более низкая частота метастазирования - 12,9%, чем при умеренно дифференцированной тубулярной аденокарциноме TUB2 - 15,2%, низкодифференцированной солидной аденокарциноме - 26,4% ($p=0,014$) и папиллярной аденокарциноме - 32,3% ($p=0,013$). При папиллярной аденокарциноме наблюдалась самая высокая частота метастазирования - 32,3% ($p=0,00001$).

Таблица 6 – Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от гистотипа РРЖ по классификации JGCA

	Глубина инвазии						Всего	
	M		SM1		SM2			
Число пациентов	266		81		57		404	
Гистотип РРЖ по классификации JGCA								
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
TUB1	93	35,0	16	19,8*	4	7,0* p=0,029 ⁺	113	28,0
TUB2	18	6,8	14	17,3	1	1,8	33	8,2
POR1	5	1,9	4	4,9	6	10,5	15	3,7
POR2	42	15,8	9	11,1	21	36,8	72	17,8
PAP	15	5,6	8	9,9	8	14,0	31	7,7
SRC	92	34,6	28	34,6	12	21,1*	132	32,7
*статистически значимые различия по сравнению с M, p<0,05								
+статистически значимые различия по сравнению с SM1, p<0,05								

Классификация Nakamura K Классификация Nakamura K является определяющей в показаниях к эндоскопическому лечению, предложенному JGCA. Гистотип по классификации Nakamura K является независимым прогностическим признаком лимфогенного метастазирования. Частота метастазирования при недифференцированном типе была в три раза выше, чем при дифференцированном (18,1% против 6,6%; p=0,00045) (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота лимфогенного метастазирования РРЖ в зависимости от гистологического типа опухоли по классификации Nakamura K

Число пациентов	Дифференцированный тип		Недифференцированный тип	
	Абс	%	Абс	%
	167		237	
N0	156	93,4	197	81,9
N+	11	6,6	43	18,1*
*статистически значимые различия по сравнению с дифференцированным типом, p=0,00045				

Гистологическая классификация ВОЗ. Закономерно, при снижении степени дифференцировки РРЖ частота метастазирования увеличивается. Однако, в нашем исследовании при папиллярная аденокарцинома, независимо от степени дифференцировки наблюдалась самая высокая частота метастазирования РРЖ - метастазирования - 32,3% (по сравнению с дискогезивной карциномой - 12,9%, p=0,013) и даже выше, чем при низкодифференцированной аденокарциноме (21,9%, p=0,236). При этом, при классическом перстневидноклеточном раке частота метастазирования РРЖ была достоверно ниже, чем при низкодифференцированной несолидной карциноме, синоним – дискогезивной карциноме, что доказывает важность выделения этого гистотипа в новой классификации ВОЗ.

Лимфоваскулярная инвазия. Частота лимфоваскулярной инвазии при внутрислизистом РРЖ составляла 1,5%. При увеличении глубины инвазии опухоли количество

случаев лимфоваскулярной инвазии увеличивалось до 21% при SM1; $p=0,00001$ и 29,8% - при SM2; $p=0,00001$. Частота лимфогенного метастазирования достоверно зависела от наличия лимфоваскулярной инвазии (отсутствие - 8,5% против наличия - 60,5%, $p=0,00001$).

Отдаленные результаты.

Из 404 больных РРЖ за время наблюдения от различных причин умер 131 (32,4%) больной, от прогрессирования РРЖ – 39 (9,7%) больных. Для 175 больных, соответствующих абсолютным и расширенным критериям, среднее время наблюдения составило $129,6 \pm 55,8$ мес. (от 0,7 до 252,3, медиана - 133,9 мес). Все смерти от РРЖ происходили в первые 6 лет наблюдения, уровни выживаемости 10 и 15 летней выживаемости совпадают. Наличие метастатического процесса при РРЖ достоверно ухудшает отдаленные результаты. Смертность от прогрессирования РРЖ достоверно выше, чем при отсутствии регионарных метастазов (29,6% против 6,6%; $p=0,002$) (Рисунок 1).

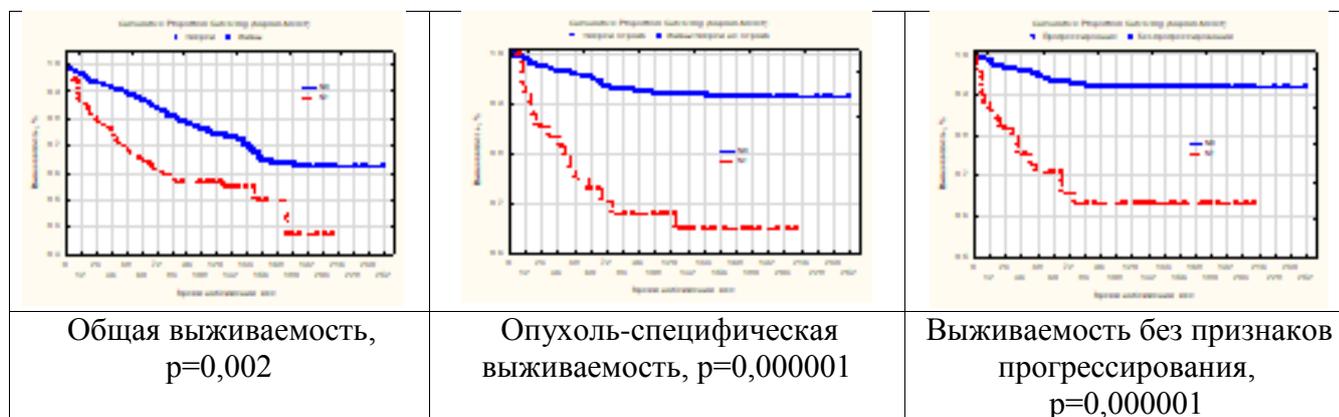


Рисунок 1 – Графики выживаемости больных РРЖ.

Прогностическая математическая модель расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования РРЖ.

Для создания математической модели исследуемая популяция была случайным образом разделена на 2 группы: 269 пациентов - в обучающей выборке и 135 пациентов - в тестирующей выборке. Пациенты в двух группах были хорошо сбалансированы по основным характеристикам. Уровень метастазирования не зависел от пола и возраста больных, локализации и мультицентричности процесса. Для выявления прогностических морфологических и клинических факторов РРЖ были отобраны морфологические факторы, коррелирующие с наличием лимфогенного метастазирования (Таблица 8).

Таблица 8 – Корреляция клинико-морфологических характеристик РРЖ с наличием лимфогенного метастазирования

	Коэффициент корреляции Спирмена, Rs	Достигнутый уровень значимости (p)
Глубина инвазии	0,334	0,000001
Лимфоваскулярная инвазия	0,447	0,000001
Фиброз и изъязвление	0,331	0,000001
Глубина инвазии в мкм	0,341	0,000001
Максимальный размер	0,185	0,0002
Макроскопический тип	0,295	0,000001
Гистотип по классификации ВОЗ	0,134	0,007
Гистотип по классификации JGCA	0,141	0,005
Гистотип по классификации Nakamura K.	0,167	0,0007

Для обучающей выборки (269 больных) был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (Таблица 9). В результате была получена значимая математическая модель (R^2 Нэйджелкера = 0,83). Процент корректно предсказанных случаев лимфогенного метастазирования составил 92,2 %. Максимальный вклад в вероятность наличия метастатического процесса внесли лимфоваскулярная инвазия (ОШ-24,053), макроскопический тип (ОШ-6,955), фиброз и изъязвление (4,850), глубина инвазии в мкм (4,676), однако наилучшее значение доверительного интервала наблюдается для такого фактора, как глубина инвазии в мкм.

Таблица 9 – Многофакторный логистический регрессионный анализ

	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости (p)	Отношение шансов OR	95% ДИ для отношения шансов	
						Нижняя	Верхняя
Глубина инвазии	-1,124	0,124	81,552	0,0001	0,325	0,255	0,415
Лимфоваскулярная инвазия	0,811	0,425	3,642	0,056	2,250	0,978	5,175
Фиброз и изъязвление	-0,856	0,214	15,962	0,0001	0,425	0,279	0,646
Глубина инвазии в мкм	-0,214	0,073	8,550	0,003	0,807	0,699	0,932
Максимальный размер	-0,766	0,088	75,594	0,0001	0,465	0,391	0,552
ВОЗ классификация	-0,529	0,061	74,015	0,0001	0,589	0,523	0,665
JGCA классификация	-0,364	0,044	70,137	0,0001	0,695	0,638	0,757
Nakamura K. классификация	-1,029	0,108	90,005	0,0001	0,357	0,289	0,442
Макроскопический тип	-1,192	0,137	75,913	0,0001	0,303	0,232	0,397

Для каждого из восьми независимых факторов риска были получены коэффициенты, которые были использованы для вычисления индекса лимфогенного метастазирования.

Использовали следующую кодировку значений признаков:

- глубина инвазии (слизистый/подслизистый - $M/SM1+SM1$) = 1/2;
- наличие лимфо-васкулярной инвазии = 0/1;
- наличие изъязвления и фиброза = 0/1;
- глубина инвазии в мкм (нет, 1-100, 101-300, 3-301-500, более 500) = 0,1,2,3,4;
- максимальный размер (1-2см, 2,1-3см, 3 и более) = 1,2,3;
- гистологический тип по классификации JGCA 2014г. = 1/2/3/4/5/6/7;
- гистологический тип по классификации Nakamura К. = 1/2.
- макроскопический тип опухоли (I+II, III) = 1/2.

В результате была получена формула для вычисления индивидуального индекса метастазирования (ИМ):

ИМ = -5,166*М/SM + 3,180*Лимфо-васкулярная инвазия + 1,579*Фиброз+Изъязвление + 1,542*Глубина инвазии в мкм + 0,358*Максимальный размер + 0,251*JGCA классификация -1,473* Nakamura К. + 1,939*Макроскопический тип.

Для определения порогового значения индекса лимфогенного метастазирования в обучающей выборке была построена ROC-кривая. Площадь под ROC - кривой равна 0,925 ($p=0,0001$; 95% CI = 0,883-0,966). При этом построенная нами ROC-кривая для обучающей выборки превышает площадь отдельных прогностических факторов, например, глубины инвазии в мкм (площадь = 0,746) и наличия лимфоваскулярной инвазии (площадь = 0,733) (Рисунок 2).

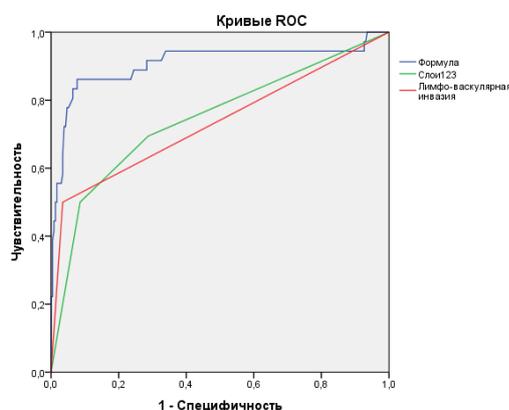


Рисунок 2 – ROC-кривая для обучающей выборки (n=269).

По ROC-кривой была определена точка отсечения между LN (+) и LN (-), равная -1,5, в которой наблюдается оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (86,1% и 91,8%, соответственно). При значении индекса метастазирования выше -1,5 частота метастазирования составила 31/50; 62,0%, при значении -1,5 и менее – 5/219; 2,3% (p=0,00001). При выборе критической точки -1,5 чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность положительного результата (ПЦОР) прогнозирования наличия лимфогенного метастазирования в обучающей выборке составила 86,1%, 91,8%, 91,1%, 62,0% и 97,7%, соответственно. В результате, значение индекса выше -1,5 свидетельствует о высокой вероятности наличия метастатического процесса. Для проверки модели разработанная формула применена к тестирующей выборке из 135 пациентов. Проверка показала площадь под ROC - кривой равной 0,839 (p=0,0001, 95% CI = 0,733-0,945).

В итоге, в группе 324 больных, отнесенных моделью к группе с низким риском регионарного метастазирования, метастазирование не было диагностировано в 3,4% случаев (11/324), гипердиагностики метастатического процесса (ложноположительных случаев) не было. В группе с высоким риском частота диагностированного метастазирования составила 53,8% (43/80; p=0,00001), ложно-отрицательных случаев не выявлено. Количество ложноположительных случаев составило 46,3% (37/80). В результате, математическая модель не диагностировала метастатический процесс у 11 больных РРЖ и включила их в группу низкого риска метастазирования (2,7%, 11/404) и оставила без должного лечения, а 37 больных без метастатического процесса математическая модель включила в группу высокого риска (9,2%, 37/404) и предложила излишнюю гастректомию (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительные данные эффективности работы прогностической модели

	Обучающая выборка n=269		Тестирующая выборка n=135		n=404	
	Абс	N (+)	Абс	N (+)	Абс	N (+)
	31/50	62,0%	12/30	40%	43/80	53,8%
	5/219	2,3%	6/105	5,7%	11/324	3,4%
Чувствительность	86.1%		66,7%		79,6%	
Специфичность	91.8%		84,6%		89,4%	
Точность	91.1%		82,2%		88,1%	
Отрицательное прогностическое значение	62.0%		40,0%		53,8%	
Положительное прогностическое значение	97.7%		94,3%		96,6%	

Изучены отдаленные результаты - общая, опухоль-специфическая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных РРЖ, показатели смертности в зависимости от

риска лимфогенного метастазирования за весь период наблюдения (медиана наблюдения составила 131,7 месяца). Смертность от прогрессирования РРЖ была достоверно выше в группе высокого риска.

Изучение частоты регионарного метастазирования РРЖ, соответствующего абсолютным и расширенным показаниям JGCA (n=404)

Для определения безопасности применения показания JGCA были применены к общей группе больных (n=404). Абсолютным показаниям соответствовало 50 (12,5%) случаев РРЖ. В этой группе лимфогенных метастазов выявлено не было. Расширенным показаниям соответствовало 125 (30,9%) случаев РРЖ. Метастатический процесс был выявлен в трех случаях (2,4%) – в двух случаях РРЖ, соответствующих второму расширенному показанию (2/15; 11,8%) и одном случае (1/43; 2,3%), соответствующем третьему расширенному показанию. В случаях РРЖ, соответствующего первому и четвертому расширенным показаниям JGCA метастазов выявлено не было. В 229 случаях морфологические характеристики РРЖ не соответствовали ни одному из показаний JGCA (превышали расширенные критерии JGCA), метастатический процесс был выявлен в 22,3% случаев (51/229).

Сравнение эффективности прогностической математической модели и эффективности показаний JGCA

Для оценки эффективности, результаты работы предложенной математической модели сравнили с эффективностью системы JGCA. Группа случаев РРЖ, соответствующего абсолютным критериям JGCA вошла в группу низкого риска (предложенная математическая модель), метастатического процесса и случаев гипердиагностики метастазирования не выявлено – модели работали синхронно (Таблица 11). В 3 из 125 случаев РРЖ (2,4%), соответствующего расширенным показаниям, система JGCA не предположила метастатический процесс и предложила эндоскопическую резекцию. Из 125 случаев, соответствующих расширенным показаниям JGCA, 122 случая РРЖ наша прогностическая модель отнесла в группу низкого риска и предложила эндоскопическую резекцию. В группе случаев, соответствующих расширенным показаниям JGCA наша модель не диагностировала только один случай лимфогенного метастазирования (0,8%; 1/125). Можно утверждать, что в пределах расширенных показаний JGCA, применение предложенной нами модели расчета риска лимфогенного метастазирования имеет преимущество перед системой JGCA (0,8% против 2,4%, соответственно). В рамках расширенных показаний JGCA, гипердиагностика метастатического процесса (ложноположительный случай) при работе, предложенной нами модели произошла только в 1 случае (случай попал в группу высокого риска – 0,82%).

Таблица 11 – Частота выявления метастатического процесса при РРЖ в зависимости от соответствия показаниям к ЭЛ JGCA

	Всего N+ по JGCA /абс	% N+	Группа низкого риска N+/абс	% N+	Группа высокого риска N+/абс	% N+
Абсолютные показания	0/50	0%	0/50	0%	0	0%
Расширенные показания	3/125	2,40%	1/122	0,82%	2/3	66,7%
Превышение расширенных показаний	51/229	22,3%	10/152	6,6%	41/77	53,2%

При сравнении эффективности предложенная прогностическая модель имеет более органосохраняющий потенциал по сравнению с системой показаний JGCA. Количество гастректомий без метастатического процесса при использовании предложенной нами системы составило 9,2%, JGCA – 44,1% при небольшом превышении риска лимфогенного метастазирования, 2,7% против 0,8%, соответственно (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение эффективности системы JGCA и предложенной нами прогностической модели

n=404	ЭЛ	%	Недиагности- рованные метастазы N(+)	%	Всего гастр- ектомий	%	Гастр- ектомия без метастазов	n=404 / 100%
Предложенная модель n=404	324	80,2	11	2,7	80	19,8	37	9,2
JGCA n=404	175	43,3	3	0,8	229	56,6	178	44,1

Иммуногистохимические факторы лимфогенного метастазирования РРЖ

Морфологическая характеристика вариантов муцинового профиля РРЖ

Значение муцинового профиля для прогноза лимфогенного метастазирования РРЖ

РРЖ с желудочным фенотипом характеризовался более агрессивными морфологическими признаками – развивался в более молодом возрасте ($55,6 \pm 11,4$ лет, в среднем на 5 лет, чем при нулевом ($p=0,046$) и кишечном фенотипе ($p=0,038$), достоверно чаще встречался при 0 III макроскопическом типе (42,5%, $p=0,014$), при изъязвленном РРЖ (3,47%, $p=0,002$), при недифференцированном РРЖ по классификации Nakamura K. (4,34%, $p=0,00001$), диффузном типе по классификации Lauren P. (59,7%, $p=0,00001$) и перстневидноклеточном раке по классификации JGCA (70,4%, $p=0,00001$). При дифференцированном типе РРЖ (показания к ЭЛ JGCA) с желудочным иммунофенотипом частота метастазирования была заметно выше, чем при кишечном (22,3% против 7,0%). При размере опухоли до 2см (показания к ЭЛ JGCA) с желудочным фенотипом наблюдалась максимальная частота метастазирования (15,4%; против кишечного 11,5% и смешанного 9,1%). Кишечный тип РРЖ (Lauren P.) с желудочным

иммунофенотипом - частота метастазирования достоверно выше, чем при кишечном иммунофенотипе (38,5%, $p=0,037$). При глубине инвазии SM2 частота метастазирования максимальна при желудочном иммунофенотипе (77,8%; $p=0,04$). Желудочный фенотип POR 2 (JGCA) является самым неблагоприятным прогностическим признаком лимфогенного метастазирования 66,7%.

Прогностическое значение мембранной экспрессии E-катгерина для определения риска лимфогенного метастазирования РРЖ

В группе случаев с отсутствием мембранной экспрессии E-катгерина частота лимфогенного метастазирования была достоверно выше 32%, чем при наличии экспрессии - 12,7%; $p=0,0022$.

При дифференцированном типе частота метастазирования выше (28,6 против 7,1%). При недифференцированном типе лимфогенное метастазирования выявлялось достоверно чаще (33,3%, $p=0,0398$). Наибольшая частота лимфогенного метастазирования наблюдалась при папиллярных и низкодифференцированных солидных аденокарциномах (75,0% и 50,0%, соответственно) При недифференцированном типе лимфогенное метастазирования выявлялось достоверно чаще при отсутствии экспрессии E-катгерина (33,3%), чем при экспрессии (17,5%, $p=0,0398$).

Прогностическое значение ядерной экспрессии p53 для определения риска лимфогенного метастазирования РРЖ

Наличие экспрессии p53 не зависело от пола и возраста больных РРЖ, от размера опухоли, макроскопического типа, мультицентрического типа роста. Также, наличие или отсутствие ядерной экспрессии p53 само по себе не имело прогностической ценности для определения риска метастазирования РРЖ, однако при определенных морфологических характеристиках опухоли экспрессия p53 приобретала прогностическое значение. Так, при внутрислизистом РРЖ p53(+) наблюдалась минимальная частота лимфогенного метастазирования - 3,1% (по сравнению с p53(-) - 12,7%, $p=0,041$). При кишечном иммунофенотипе p53(+) наблюдалась минимальная частота метастазирования, чем при желудочном p53(+) ($p=0,086$). При дифференцированном типе (Nakamura K.) p53(+) наблюдалась более низкая частота метастазирования (4,8% против 17,2% с тенденцией к достоверности $p=0,065$). При перстневидноклеточном раке (классификация JGCA) в случаях с ядерной экспрессией p53 метастазов выявлено не было, при p53(-) N (+) - 14,1% случаев. При низкой степени дифференцировки РРЖ при p53 (+) метастазы выявлялись чаще, чем в случаях с отсутствием экспрессии (ПАП - 42,9% против 33,3% и POR 2 - 50,0% против 35,7%).

Стратификация риска и прогностическая модель оценки риска лимфогенного метастазирования РРЖ с применением иммуногистохимического метода исследования

Для 227 пациентов с ИГХ выполнен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ с целью выявления независимых прогностических факторов для определения риска лимфогенного метастазирования (Таблица 13). В результате была получена значимая математическая модель, R2 Нэйджелкерка = 0,68.

Таблица 13 – Многофакторный логистический регрессионный анализ

	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости	Отношение шансов	95% ДИ для отношения шансов	
						Нижняя	Верхняя
Лимфо-васкулярная инвазия	2,309	0,509	20,581	0,000	10,059	3,710	27,272
Фиброз/изъязвление	1,362	0,453	9,036	0,003	3,903	1,606	9,486
Классификация Lauren P.	-0,583	0,221	6,934	0,008	0,558	0,362	0,862
Муциновый фенотип	-0,391	0,200	3,844	0,050	0,676	0,457	1,000
Катгерин мемб_А	-1,700	0,391	18,930	0,000	0,183	0,085	0,393

Выделены пять независимых факторов риска, для которых получены коэффициенты, отражающие величину вклада в прогноз лимфогенного метастазирования. При расчетах были учтены градации независимых признаков: наличие лимфо-васкулярной инвазии = 0/1; наличие изъязвления и фиброза = 0/1; гистологический тип по классификации Lauren P.= 1/2/3; муциновый фенотип =0/1/2/3, E-катгерин=0/1.

В результате получена формула для вычисления индекса метастазирования:

$$\text{ИМ} = 2,309 * \text{Лимфо-васкулярная инвазия} + 1,362 * \text{Фиброз+Изъязвление} - 0,583 * \text{Гистотип по классификации Lauren P.} - 0,391 * \text{Муциновый фенотип} - 1,7 * \text{E-катгерин.}$$

Для определения критической точки индекса лимфогенного метастазирования нами построена ROC-кривая (Рисунок 3). Площадь под кривой равна 0,829 (p=0,0001, 95% CI = 0,755-0,904).

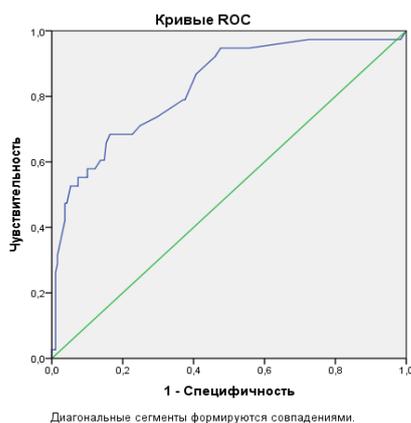


Рисунок 3 – ROC-кривая для определения лимфогенного метастазирования РРЖ

По ROC-кривой была определена точка отсечения между LN (+) и LN (–), равной $-2,2$, в которой наблюдается оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (84,2% и 60,0%, соответственно). При значении индекса метастазирования выше $-2,2$ частота метастазирования составила 33/110(30,0%), при значении $-2,2$ и менее – 5/117(4,3%) ($p=0,00001$). При выборе критической точки $-2,2$ чувствительность, специфичность, точность, ПЦПР и ПЦОР прогнозирования наличия лимфогенного метастазирования составила 86,8%, 59,3%, 63,9%, 30,0% и 95,7%, соответственно. Таким образом, значение индекса выше $-2,2$ свидетельствует о высокой вероятности наличия метастазов в лимфатических узлах.

В группе 117 больных, отнесенных моделью к группе с низким риском регионарного метастазирования, метастазирование было не диагностировано в 4,3% случаев (5/117) или 2,2% от общего числа случаев РРЖ (5/227), гипердиагностики метастатического процесса (ложно-положительных случаев) не отмечено. В группе с высоким риском частота диагностированного метастазирования составила 30% (33/110) или 14,5% (33/227) от общего количества случаев, ложно-отрицательных случаев не выявлено. Количество ложно-положительных случаев составило 70% (77/110) или 33,9% (77/227) от общего количества случаев. Таким образом, математическая модель не диагностировала метастатический процесс у 5 больных РРЖ (2,2%, 5/227) и оставила без должного лечения (1 случай РРЖ соответствует 3 расширенному критерию JGCA, 4 случая – вне критериев JGCA). 77 случаев РРЖ без метастатического процесса математическая модель включила в группу высокого риска (33,9%, 77/227) и предложила излишнюю гастректомию.

В итоге, математическая модель с включением ИГХ факторов прогноза показала лучший результат, по сравнению с математической моделью, основанной только на морфологических характеристиках РРЖ. В пределах расширенных показаний JGCA наша модель более точно выявляет метастатический процесс (Таблица 14).

Таблица 14 - Сравнение эффективности способов определения риска лимфогенного метастазирования РРЖ

n=100%	ЭЛ	ЭЛ %	Не диагностированные N(+) %	Предложено расширенных операций %	Излишняя расширенная операция %
Морфологическая модель n=404	324	80,2%	2,7%	19,8%	9,2%
ИГХ модель n=227	117	49,3%	2,2%	48,8%	14,5%
Показания JGCA n=404	175	43,3%	0,8%	56,6%	44,1%
Расширенные показания JGCA n=125	125	100%	2,4%	0%	0%
Расширенные показания JGCA Морфологическая модель n=122	122	97,6%	0,8%	0%	0%

ВЫВОДЫ

1. При однофакторном анализе было выявлено восемь независимых морфологических прогностических факторов лимфогенного метастазирования РРЖ: глубина инвазии (M/SM1/SM2), глубина инвазии в мкм, лимфоваскулярная инвазия, максимальный размер опухоли в см; гистологический тип по классификации JGCA, гистологический тип по классификации Nakamura K., макроскопический тип опухоли, изъязвление.

2. В результате многофакторного регрессионного анализа морфологических факторов была получена значимая математическая модель расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ, Процент корректно предсказанных данных составил 92,2%. Максимальный вклад в вероятность наличия метастатического процесса внесли лимфоваскулярная инвазия, макроскопический тип, фиброз и изъязвление, глубина инвазии в мкм. В группе с низким риском регионарного метастазирования, метастазирование не было диагностировано в 3,4% случаев.

3. Предложенная математическая модель расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ, основанная на морфологических факторах прогноза, характеризуется более органосохраняющим потенциалом, чем показания JGCA (количество излишних гастректомий - 9,2%, JGCA – 44,4%) при минимальном превышении риска лимфогенного метастазирования (не выявленный метастатический процесс – 2,7%, JGCA – 0,8%) и благоприятном прогнозе (опухоль-специфическая выживаемость – 95%). В пределах расширенных показаний JGCA, наша модель имеет преимущество в определении риска лимфогенного метастазирования (не выявленный метастатический процесс - 0,8%, JGCA - 2,4%).

4. Желудочный муциновый иммунофенотип РРЖ характеризовался более агрессивными морфологическими признаками (достоверно чаще встречался при 0 III макроскопическом типе, при изъязвленном РРЖ, при недифференцированном РРЖ (Nakamura K.), диффузном типе (Lauren P.) и дискогезивной карциноме (ВОЗ)). При РРЖ кишечного типа (Lauren P.) с желудочным иммунофенотипом частота лимфогенного метастазирования была достоверно выше, чем при кишечном иммунофенотипе (38,5% против 11,8%, $p=0,037$) в общей группе и при размере опухоли до 2 см (фактор системы JGCA) достигала максимального значения.

5. При дискогезивной карциноме (ВОЗ) желудочный иммунофенотип был прогностически более благоприятным фактором, чем при низкодифференцированной аденокарциноме (частота лимфогенного метастазирования дискогезивной карциноме - 12,0% против низкодифференцированной аденокарциномы - 71,4%, $p=0,0042$; в группе случаев, превышающих расширенные показания JGCA - 15,8% против 61,5%, $p = 0,003$).

6. Полная потеря мембранной экспрессии Е-катгерина являлась прогностически неблагоприятным фактором РРЖ - частота лимфогенного метастазирования при потере экспрессии Е-катгерина составила 32% в общей группе больных ($n=227$, $p=0,0022$); при дифференцированном типе 28,6%; при недифференцированном типе - 33,3% ($p=0,0398$).

7. Потеря ядерной экспрессии р53 явилось прогностически неблагоприятным фактором лимфогенного метастазирования РРЖ. При недифференцированном типе РРЖ (Nakamura K.) наблюдалась максимальная частота лимфогенного метастазирования при р53 (-) 12,7%, по сравнению с р53 (+) - 3,1% ($p=0,041$). При желудочном иммунофенотипе при потере экспрессии р53 также наблюдалась максимальная частота лимфогенного метастазирования РРЖ (37,5%).

8. При включении иммуногистохимических факторов прогноза, предложенная математическая модель повысила точность расчета риска метастазирования (с 2,7% до 2,2%). При высоком риске послеоперационных осложнений, в группе случаев РРЖ, морфологические характеристики которого превышают расширенные показания JGCA, можно использовать предложенное уточненное решающее правило, особенно при превышении показаний JGCA по одному из прогностически неблагоприятных характеристик РРЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для отбора больных РРЖ для эндоскопического лечения рекомендуется использовать предложенную прогностическую модель расчета риска лимфогенного метастазирования, основанную на морфологических характеристиках опухоли, как более органосохраняющую по сравнению с системой JGCA при минимальном риске лимфогенного метастазирования.

2. При предпочтении системы JGCA, рекомендуется использовать абсолютные показания, так как они безопасны.

3. Расширенные показания JGCA имеют низкий риск лимфогенного метастазирования и, в целом, безопасны для отбора больных РРЖ на эндоскопическое лечение. Для более точного выявления случаев лимфогенного метастазирования в пределах расширенных показаний JGCA мы предлагаем дополнять расширенные показания использованием нашей прогностической системы.

4. При превышении расширенных показаний JGCA, предлагаем пользоваться уточненным решающим правилом, которое обладает хорошим органосохраняющим потенциалом. Данное решающее правило рекомендуется применять при высоком риске оперативного вмешательства.

5. При возможности, дополнить обследование больного РРЖ определением варианта муцинового иммунофенотипа и экспрессии E-катгерина для более точного определения риска лимфогенного метастазирования мы рекомендуем использовать предложенную нами расширенную прогностическую модель.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В ЖУРНАЛАХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ПЕРЕЧНЕМ ВАК ПРИ МИНОБРНАУКИ РОССИИ

1. **Мочальникова, В.В.** Ранний рак желудка: клинико-морфологическое изучение безопасности расширенных критериев эндоскопической резекции. / В.В. Мочальникова, Г. А. Перовщиков, О.А. Малихова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 11. – С. 55-60.

2. **Мочальникова, В.В.** Прогнозирование риска лимфогенного метастазирования при раннем раке желудка, выходящем за пределы расширенных критериев эндоскопической резекции. / В.В. Мочальникова, Г. А. Перовщиков // Российский онкологический журнал. – 2019. – Т 24. № 1-2. – С. 32-38.

3. **Мочальникова, В.В.** Прогностическое значение муцинового иммуногистохимического профиля раннего рака желудка. / В.В. Мочальникова, Г.А. Перовщиков, О.А. Малихова, В.М. Горшенева // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 48-58.