

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУЦИНОВОГО ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА

Мочальникова В.В.¹, Горшенева В.М.², Перевощиков А.Г.¹, Малихова О.А.^{1,3}

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: mochalnikova70@yandex.ru;

² АНО «ЦКМСЧ», Магнитогорск, e-mail: venera_gorshenev@mail.ru;

³ РМАНПО, Москва, e-mail: malikhova@inbox.ru

Муциновый иммуногистохимический профиль раннего рака желудка (РРЖ) обладает определенными клинико-морфологическими особенностями, которые не зависят от гистологического типа опухоли. В нашем исследовании мы определили распространение и прогностическое значение муцинового профиля РРЖ. На операционном материале 227 случаев РРЖ было проведено иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии маркеров к муцинам MUC 5 AC, MUC6, MUC2 и CD10. Варианты муцинового иммунофенотипа были классифицированы как желудочный, кишечный, смешанный и нулевой иммунофенотипы в соответствии с иммунопозитивностью вышеуказанных маркеров. РРЖ с желудочным иммунофенотипом характеризовался более агрессивными морфологическими признаками – достоверно чаще (по сравнению с кишечным фенотипом) встречался при 0 III макроскопическом типе, при изъязвленном типе, при недифференцированном гистологическом типе по классификации Nakamura K., диффузном типе по классификации Lauren R. и перстневидноклеточном гистологическом типе РРЖ по классификации JGCA. Также при РРЖ с желудочным иммунофенотипом наблюдался более высокий уровень метастазирования по сравнению с кишечным (20,6% против 11,7%), а частота метастазирования при дифференцированном типе РРЖ с желудочным иммунофенотипом была заметно выше, чем при кишечном (9/2; 22,3% против 40/3; 7,0%), однако данные не достигли значимости вследствие небольшого количества выборки. РРЖ с кишечным иммунофенотипом характеризовался более благоприятными морфологическими признаками и достоверно чаще встречался при внутрислизистой локализации, 0 I макроскопическом типе, дифференцированном типе по классификации Nakamura K., интестинальном типе по классификации Lauren R. и при высокодифференцированной аденокарциноме по классификации JGCA и имел самую низкую частоту изъязвления. Результаты показывают, что муциновый профиль РРЖ связан с прогрессированием опухоли. Желудочный иммунофенотип РРЖ был ассоциирован более агрессивными морфологическими характеристиками, чем кишечный.

Ключевые слова: ранний рак желудка, муциновый иммунофенотип.

THE PROGNOSTIC VALUE OF MUCIN IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE OF EARLY GASTRIC CANCER

Mochalnikova V.V.¹, Gorsheneva V.M.², Perevoschikov A.G.¹, Malikhova O.A.^{1,3}

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: mochalnikova70@yandex.ru;

² ANO «ZKMCCH» of the Russian Federation. Magnitogorsk, e-mail: venera_gorshenev@mail.ru;

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: malikhova@inbox.ru

Mucin immunohistochemical profile of early gastric cancer (EGC) has specific clinical-morphologic features, which are irrelevant with histological type of tumor. In our study, we have defined the spreading and prognostic value of mucin profile of EGC. Materials and methods: we have used surgery material of 227 cases of EGC on which we have performed immunohistochemical analyses and evaluated the expression of the mucin markers MUC 5 AC, MUC6, MUC2 and CD10. Variants of mucin immunophenotypes were classified to gastric, intestinal, mixed and “null” immunophenotypes according to immunopositivity for the markers above. Results: EGC with gastric immunophenotype was characterized by more aggressive morphological features – accurately more often (compared to the intestinal immunophenotype) found in 0 III macroscopic, ulcerated, undifferentiated according to the Nakamura K. classification, diffuse according to the Lauren R. classification, and cricoid histological according to the JGCA classification types of EGC. Also, a higher level of metastasis was observed in EGC with gastric immunophenotype compared to intestinal (20.6% vs. 11.7%), and the frequency of metastasis in differentiated type of EGC with gastric immunophenotype was significantly higher than in intestinal (9/2; 22.3% vs. 40/3; 7.0%), however the data did not reach the point of value due to a small sample size. EGC with intestinal immunophenotype was characterized by more favorable morphological features and was

accurately more common in intracytoplasmic localization, in 0 I macroscopic, differentiated according to the Nakamura K. classification, intestinal according to the Lauren R. classification types of EGC and in highly differentiated adenocarcinoma according to the JGCA classification and had the lowest incidence of ulceration. Conclusions: our results showed that mucin profile of EGC correlates with tumor progression. Gastric immunophenotype has shown more aggressive morphologic features, than intestinal immunophenotype.

Keywords: early gastric cancer, mucin immunophenotype.

Ранний рак желудка отличается большой гетерогенностью, однако гистологические классификации, такие как классификация Lauren P. [1] и JGCA (2014 г.) [2], а также классификация Nakamura K. [3], на которой основаны показания к эндоскопической резекции JGCA [4], не отражают всех клинических и прогностических особенностей РРЖ. С учетом наличия минимального риска лимфогенного метастазирования в случаях, соответствующих расширенным показаниям эндоскопической резекции JGCA, в настоящее время существует потребность в дополнительных методах оценки злокачественного потенциала РРЖ для уточнения риска лимфогенного метастазирования и помощи в определении тактики лечения. Муциновый профиль РРЖ является важным иммуногистохимическим маркером прогноза заболевания. Муцины – гликозилированные гликопротеины, которые представляют собой вязкий гель, секретиромый эпителием желудочно-кишечного тракта. Определение муцинового профиля (иммунофенотипа) РРЖ основано на иммуногистохимическом установлении экспрессии маркеров к муцинам нормальных эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта в опухолевых клетках. Согласно традиционной классификации [5, 6] муциновый профиль РРЖ подразделяется на 4 варианта: кишечный (экспрессия как минимум одного из кишечных маркеров MUC 2, CD 10), желудочный (экспрессия как минимум одного из желудочных маркеров MUC 5 AC, MUC 6), смешанный (сочетание экспрессии желудочных и кишечных маркеров) и нулевой (неклассифицированный – отсутствие экспрессии). Известно, что варианты муцинового иммунофенотипа РРЖ имеют различное распространение, он ассоциирован с различным злокачественным потенциалом, однако данные о связи муцинового профиля РРЖ с поведением опухоли неоднозначны [7, 8].

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка вариантов муцинового профиля в зависимости от клинико-морфологических характеристик и гистологического типа РРЖ. Наше исследование предполагает, что определение муцинового иммуногистохимического профиля РРЖ как прогностического фактора может стать неотъемлемой частью предоперационного этапа обследования пациента для выбора тактики лечения.

Материалы и методы исследования

Общая характеристика. Ретроспективно изучен операционный материал 227 больных РРЖ (113 (49,8%) мужчин, 114 (50,2%) женщин), которым в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ была проведена радикальная хирургическая операция с

лимфодиссекцией в отделении абдоминальной хирургии. Объем операции и уровень лимфодиссекции определялись согласно рекомендациям JGCA [4]. Средний возраст больных $58,5 \pm 11,4$ года (от 26,4 до 90 лет, медиана 59 лет).

Гистологическое исследование. Операционный материал (микропрепараты, окрашенные гематоксилин-эозином) был ретроспективно пересмотрен двумя патологами и реклассифицирован в соответствии с гистологической классификацией опухолей, классификацией Lauren P. [1], Nakamura K. [3] и классификацией JGCA 2014 г. [2].

Иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое исследование проводилось пероксидазно-антипероксидазным методом на парафиновых срезах толщиной 5 мкм по стандартному протоколу, с использованием наиболее репрезентативного парафинового блока операционного материала 227 больных РРЖ (моноклональные антитела к муцинам MUC 5 AC, MUC 6, MUC 2 – Novocastra, CD10 – DAKO). Экспрессия MUC5AC, MUC 6, MUC 2 и CD10 была оценена в зависимости от интенсивности окрашивания. Критериями для положительной экспрессии маркеров к муцинам было принято наличие 20% окрашенных клеток опухоли, CD 10–5% клеток [9]. В качестве внутреннего контроля использовалась неопухолевая слизистая оболочка желудка. Процент положительно окрашенных клеток оценивался двумя независимыми патологами, расхождения в интерпретации оценки были решены на основе консенсуса. Случаи РРЖ были классифицированы на четыре муциновых иммунофенотипа: желудочный, кишечный, смешанный и нулевой с учетом рекомендаций [5, 6].

Статистический анализ. Статистическая обработка материала и расчеты показателей были проведены с использованием программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 и SPSS v.21. Непрерывные переменные сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни, категориальные переменные сравнивали с использованием Хи-квадрата или точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика муцинового профиля РРЖ (n=227). Больные РРЖ с желудочным иммунофенотипом были достоверно моложе (средний возраст больных $55,6 \pm 11,4$ года по сравнению с нулевым ($p=0,046$), с кишечным ($p=0,038$) иммунофенотипом, доля лиц старше 60 лет в группе больных с желудочным иммунофенотипом (35,3%) была достоверно меньше, чем с кишечным (50,0%) и нулевым (55,6%) ($p=0,038$). При кишечном иммунофенотипе преобладали опухоли с внутрислизистой локализацией – 70% ($p=0,023$) по сравнению с нулевым иммунофенотипом – 47,2%, реже всего встречались опухоли с глубиной инвазии SM 2–10,0% ($p=0,049$) по сравнению с нулевым иммунофенотипом – 25,0%. При

желудочном иммунофенотипе достоверно чаще встречались опухоли с изъязвлением – 48,5% (p=0,025) по сравнению с кишечным фенотипом – 30,0% и с 0 Пс макроскопическим типом – 38,2% (p=0,018) по сравнению с нулевым фенотипом – 16,7% и 0 III макроскопическим типом – 25,0% (p=0,043) по сравнению с кишечным фенотипом – 11,7%. При РРЖ с желудочным иммунофенотипом наблюдался более высокий уровень метастазирования по сравнению с кишечным (20,6% против 11,7%). При нулевом иммунофенотипе выявлен самый высокий уровень лимфогенного метастазирования.

Варианты муцинового иммунофенотипа РРЖ не имели достоверных различий по локализации и максимальному размеру опухоли, наличию лимфоваскулярной инвазии. Подробная характеристика вариантов муцинового иммунофенотипа РРЖ (n=227) представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика вариантов муцинового фенотипа в общей группе больных РРЖ (n=227)

		Муциновый иммунофенотип							
		нулевой		желудочный		кишечный		смешанный	
N		36		68		60		63	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пол	муж	19	52,8	29	42,6	32	53,3	33	52,4
	жен	17	47,2	39	57,4	28	46,7	30	47,6
Возраст	До 60 лет	16	44,4	44	64,7	30	50,0	37	58,7
	Старше 60 лет	20	55,6	24	35,3*	30	50,0	26	41,3
Изъязвление и фиброз	нет	21	58,3	35	51,5	42	70,0	34	54,0
	есть	15	41,7	33	48,5+	18	30,0	29	46,0+
Лимфоваскулярная инвазия	нет	31	86,1	62	91,2	52	86,7	52	82,5
	есть	5	13,9	6	8,8	8	13,3	11	17,5
Глубина инвазии	M	17	47,2	41	60,3	42	70,0*	35	55,6
	SM1	10	27,8	18	26,5	12	20,0	15	23,8
	SM2	9	25,0	9	13,2	6	10,0*	13	20,6
Локализация	L и LD	14	38,9	34	50,0	31	51,7	31	49,2
	M и ML.	16	44,4	27	39,7	22	36,7	26	41,3
	U все с E -	5	13,9	5	7,4	4	6,7	3	4,8
	U (E+)	1	2,8	2	2,9	3	5,0	3	4,8
Макроскопический тип	0 I	19	52,8	7	10,3* +	17	28,3*	12	19,0*
	0 II a	1	2,8	11	16,2*	13	21,7*	7	11,1
	0 II b	4	11,1	7	10,3	3	5,0	9	14,3
	0 II c	6	16,7	26	38,2*	20	33,3	25	39,7*
	0 III	6	16,7	17	25,0+	7	11,7	10	15,9

N+	8	22,2	14	20,6	7	11,7	9	14,3
Максимальный размер	2,97±1,59		2,98±1,50		2,64±1,46		2,48±1,39	
Средний возраст	60,4±11,5		55,6±11,4*+		59,6±9,7		59,6±12,3	

*Достоверные различия по сравнению с нулевым фенотипом, $p < 0,05$.

+ Достоверные различия по сравнению с кишечным фенотипом, $p < 0,05$.

Муциновый профиль РРЖ в зависимости от морфологических характеристик опухоли

Распределение вариантов муцинового иммунофенотипа в зависимости от размера опухоли

Варианты муцинового иммунофенотипа не коррелировали с максимальным размером опухоли (табл. 1). Однако важно отметить, что среди опухолей небольшого размера (1–2 см) преобладал смешанный иммунофенотип РРЖ (33,7%). При увеличении размера опухоли (2,01–3 см и более 3 см) количество случаев со смешанным иммунофенотипом снижалось (25,0% против 22,1%), а количество случаев с нулевым иммунофенотипом увеличивалось незначительно (М – 13,3%. SM 1 – 15,4%; SM2 – 19,5%).

Характеристика вариантов муцинового иммунофенотипа в зависимости от глубины инвазии РРЖ

Кишечный иммунофенотип чаще встречался при внутрислизистом РРЖ (31,1%) и достоверно реже – при глубине инвазии SM2 (16,2%; $p = 0,053$). *Желудочный* иммунофенотип при внутрислизистом РРЖ встречался несколько реже (30,4%), чем кишечный, но частота встречаемости, в отличие от кишечного иммунофенотипа, при увеличении глубины инвазии практически не изменялась (SM1 – 32,7%; SM 2 – 24,3%). Достоверно реже, чем другие иммунофенотипы, при внутрислизистом РРЖ встречался *нулевой* иммунофенотип – 12,6% (с желудочным $p = 0,0003$, кишечным $p = 0,0002$, смешанным $p = 0,004$). При максимальной глубине инвазии SM2 *смешанный иммунофенотип* встречался в два раза чаще, чем кишечный (35,1%; $p = 0,055$). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика вариантов муцинового иммунофенотипа РРЖ в зависимости от глубины инвазии

Муциновый фенотип	Глубина инвазии							
	М		SM1		SM2		Всего	
Число пациентов	135		55		37		227	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
нулевой	17	12,6	10	18,2	9	24,3	36	15,9
желудочный	41	30,4*	18	32,7	9	24,3	68	30,0
кишечный	42	31,1*	12	21,8	6	16,2	60	26,4
смешанный	35	25,9*	15	27,3	13	35,1	63	27,8

*Достоверные различия по сравнению с нулевым фенотипом, $p < 0,05$

Характеристика вариантов муцинового иммунофенотипа РРЖ в зависимости от макроскопического типа опухоли

Желудочный иммунофенотип достоверно чаще встречался при 0III макроскопическом типе (42,5%; $p=0,014$ по сравнению с кишечным – 17,5%). Реже других желудочный иммунофенотип встречался при макроскопическом типе 0I – 12,7% (данные достоверны по сравнению с нулевым – 34,5%; $p=0,006$ и кишечным – 30,9%; $p=0,018$). *Кишечный иммунофенотип* достоверно чаще встречался при 0I и 0II макроскопическом типе (по сравнению с желудочным 30,9%; $p=0,018$ и по сравнению с нулевым 40,6%; $p=0,0002$) и реже всего – при 0III макроскопическом типе 17,5% (по сравнению с желудочным $p=0,014$).

Взаимосвязь муцинового иммунофенотипа РРЖ с изъязвлением. При изъязвленном РРЖ желудочный иммунофенотип встречался достоверно чаще – 34,7% (по сравнению с кишечным 18,9% ($p=0,011$) и по сравнению с нулевым – 15,8% ($p=0,002$). При неизъязвленном РРЖ частота выявления кишечного иммунофенотипа (31,8%) была достоверно выше, чем при изъязвленном раке (18,9%, $p=0,021$).

Классификация Lauren P. [1] Среди общего количества больных ($n=227$) больше половины случаев РРЖ представлены интестинальным типом (интестинальный – 54,1%; диффузный – 31,7%; смешанный – 14,2%; $p=0,00001$). Интестинальный тип РРЖ не был полностью представлен кишечным иммунофенотипом, хотя этот муциновый профиль был преобладающим – 41,5% случаев (по сравнению с желудочным фенотипом – 10,6% ($p=0,00001$), по сравнению с нулевым – 20,3% ($p=0,0003$)). Диффузный тип РРЖ более чем в половине случаев имел желудочный иммунофенотип – 59,7% (по сравнению с кишечным – 5,6% ($p=0,00001$) и нулевым – 13,9% ($p=0,00001$)). При смешанном гистологическом типе преобладали смешанный фенотип – 43,8% (по сравнению с кишечным $p=0,014$ и нулевым $p=0,0001$) и желудочный фенотип – 37,5% (по сравнению с нулевым – 3,1% ($p=0,0006$), кишечным – 15,6% ($p=0,044$)). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика муцинового профиля РРЖ в зависимости от классификации Lauren P.

	Интестинальный		Диффузный		Смешанный		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Число пациентов	123		72		32		227	
нулевой	25	20,3	10	13,9	1	3,1	36	15,9
желудочный	13	10,6	43	59,7*#	12	37,5*#	68	30,0
кишечный	51	41,5*+	4	5,6	5	15,6	60	26,4
смешанный	34	27,6	15	20,8	14	43,8*#	63	27,8

*Достоверные различия по сравнению с нулевым фенотипом, $p < 0,05$

+Достоверные различия по сравнению с желудочным фенотипом, $p < 0,05$

#Достоверные различия по сравнению с кишечным фенотипом, $p < 0,05$

Гистологическая классификация Nakamura K. [3] При дифференцированном типе по классификации Nakamura K. достоверно чаще встречался *кишечный фенотип* – 47,3% ($p=0,00001$ по сравнению с желудочным, $p=0,00001$ по сравнению с нулевым, $p=0,007$ по сравнению со смешанным), при недифференцированном типе – *желудочный иммунофенотип* – 43,4% ($p=0,00001$ по сравнению с нулевым, $p=0,00001$ – с кишечным, $p=0,004$ – со смешанным). При сравнении гистологических типов при дифференцированном типе чаще, чем при недифференцированном, встречался кишечный фенотип ($p=0,00001$), при недифференцированном – желудочный ($p=0,00001$). Данные приведены в таблице 4.

Таблица 4

Характеристика муцинового профиля дифференцированного и недифференцированного типов РРЖ

	Дифференцированный тип		Недифференцированный тип		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Число пациентов	91		136		227	
нулевой	13	14,3#	23	16,9+	36	15,9
желудочный	9	9,9#	59	43,4*	68	30,0
кишечный	43	47,3	17	12,5*+	60	26,4
смешанный	26	28,6#	37	27,2+	63	27,8

*Достоверные различия между типами по классификации Nakamura K., $p < 0,05$

+Достоверные различия по сравнению с желудочным фенотипом, $p < 0,05$

#Достоверные различия по сравнению с кишечным фенотипом, $p < 0,05$

При изучении регионарного метастазирования при дифференцированном типе РРЖ с желудочным иммунофенотипом частота метастазирования была заметно выше (9/2; 22,3%), чем при кишечном (43/3; 7,0%), однако данные не достигли значимости вследствие небольшого количества выборки. При недифференцированном типе частота лимфогенного метастазирования РРЖ с желудочным и кишечным иммунофенотипом была одинакова (20,3% и 23,5% соответственно).

Гистологическая классификация JGCA 2014 г. [2]. *Кишечный иммунофенотип* достоверно чаще встречался при высокодифференцированной аденокарциноме (более чем в половине случаев – 58,6), с уменьшением дифференцировки РРЖ количество случаев с кишечным иммунофенотипом снижалось (несолидная низкодифференцированная аденокарцинома – 17,1%; $p=0,00001$, солидная низкодифференцированная аденокарцинома –

20,0%; $p=0,027$, перстневидноклеточный рак – 4,2%; $p=0,00001$). Напротив, *желудочный иммунофенотип* редко встречался при высокодифференцированной аденокарциноме – 3,4%, но достоверно чаще – при перстневидноклеточном гистологическом типе РРЖ – 70,4% ($p=0,00001$ по сравнению с высокодифференцированной аденокарциномой – 3,4%, $p=0,0001$ по сравнению с умеренно дифференцированной аденокарциномой – 17,6%, $p=0,003$ с низкодифференцированной солидной аденокарциномой – 20,0%, $p=0,00001$ с низкодифференцированной несолитной аденокарциномой – 14,6%, $p=0,00001$ с папиллярной аденокарциномой – 18,2%).

Нулевой иммунофенотип чаще встречался при таком неблагоприятном типе, как низкодифференцированная солидная аденокарцинома, – 50% (по сравнению с высокодифференцированной аденокарциномой – 8,6% ($p=0,004$), умеренно дифференцированной аденокарциномой – 5,9% ($p=0,015$), перстневидноклеточным раком – 7,0% ($p=0,0019$) и папиллярной аденокарциномой – 40,9% (по сравнению с высокодифференцированной аденокарциномой – 8,6% ($p=0,0017$), умеренно дифференцированной аденокарциномой – 5,9% ($p=0,014$), с перстневидноклеточным раком – 7,0% ($p=0,0005$)).

Морфологические характеристики опухоли, на которых основаны определение риска лимфогенного метастазирования РРЖ и, соответственно, показания к эндоскопической резекции, не всегда возможно точно идентифицировать при предоперационном исследовании больного [10-12]. Кроме этого, расширенные показания к эндоскопической резекции РРЖ не всегда безопасны [13]. Мы считаем, что дополнительные факторы прогнозирования прогрессирования РРЖ, такие как муциновый профиль опухоли, помогут в выборе между эндоскопической резекцией РРЖ и хирургической операцией.

Большинство исследований муцинового профиля РРЖ проведено в странах азиатского региона, наше исследование – одно из первых проведенных в России. В данном исследовании частота встречаемости вариантов муцинового иммунофенотипа в общей группе исследованных больных РРЖ ($n=227$) была равномерной (кишечный – 26,40%, желудочный – 30,00%, смешанный – 27,80%, нулевой – 15,90%). Карциномы интестинального типа по классификации Laurén P. и дифференцированного типа по классификации Nakamura K. были представлены не только кишечным, но также желудочным, смешанным и нулевым вариантами муцинового иммунофенотипа, что согласуется с литературными данными [5, 6, 9].

Согласно литературным данным при увеличении размера и глубины инвазии опухоли наблюдается фенотипический сдвиг в муциновом профиле РРЖ от желудочного к кишечному фенотипу [14, 15]. По данным других исследований количество случаев с желудочным и кишечным иммунофенотипом, напротив, увеличивается, а количество случаев со смешанным

муциновым фенотипом снижается ($p < 0,05$) [16]. Но в нашем исследовании при увеличении размера и глубины инвазии опухоли количество случаев с желудочным иммунофенотипом увеличивалось незначительно, а количество случаев с кишечным иммунофенотипом снижалось.

Известно, что кишечный и желудочной иммунофенотипы РРЖ имеют различное распространение и ассоциированы с различным злокачественным потенциалом, однако данные о связи муциновых иммунофенотипов с поведением опухоли неоднозначны [14]. Большинство исследователей считают желудочный иммунофенотип РРЖ прогностически более неблагоприятным, чем кишечный. Авторы сообщают о достоверно большей глубине инвазии, большей частоте лимфоваскулярной инвазии и изъязвления, более высокой частоте венозной инвазии и метастазирования в регионарные лимфатические узлы при желудочном иммунофенотипе РРЖ по сравнению с кишечным [17–19]. В нашем исследовании РРЖ с желудочным иммунофенотипом также характеризовался более агрессивными морфологическими признаками: коррелировал с 0 III макроскопическим типом, изъязвлением, низкодифференцированным гистологическим типом. Также при РРЖ с желудочным иммунофенотипом наблюдался более высокий уровень метастазирования по сравнению с кишечным (20,6% и 11,7% соответственно). В противоположность желудочному, кишечный иммунофенотип достоверно чаще определялся в случаях внутрислизистого РРЖ (глубина инвазии M – 70%, $p=0,023$; глубина инвазии SM 2–10%; $p=0,049$) и при высокодифференцированном гистологическом типе, что согласуется с литературными данными [19–21].

Также РРЖ дифференцированного типа по классификации Nakamura K. [3] с желудочным фенотипом имеет уникальные характеристики, которые отличают его от дифференцированного РРЖ с кишечным фенотипом из-за повышенного злокачественного потенциала и склонности к метастазированию. Отмечается, что РРЖ с желудочным муциновым иммунофенотипом имеет больший размер и более глубокую инвазию в подслизистую оболочку, чем кишечный фенотип [17, 19], а также чаще встречается при перстневидноклеточном раке, склонен к более быстрой трансформации в недифференцированный тип и к изъязвлению и метастазированию на самом начальном этапе канцерогенеза [9, 22]. По литературным данным частота встречаемости желудочного иммунофенотипа при дифференцированном РРЖ колеблется от 7,9% до 23,9% [14, 23] и даже может достигать 52,38% [9]. В нашем исследовании при дифференцированном типе РРЖ желудочный иммунофенотип встречался в 9,8% случаев (9/91), кишечный – в 47,2% (43/91). Важность исследования муцинового профиля РРЖ объясняется тем, что дифференцированный РРЖ (по классификации Nakamura K.), особенно диаметром менее 2 см, является

общепринятым критерием в показаниях к эндоскопической резекции РРЖ, предложенной JGCA [4]. По нашим данным при дифференцированном РРЖ с желудочным иммунофенотипом частота метастазирования была заметно выше, чем при кишечном (22,3% и 7,0% соответственно).

Заключение

Мы считаем, что желудочный иммунофенотип РРЖ является неблагоприятным прогностическим признаком, поэтому идентификация муцинового профиля РРЖ может стать дополнительным прогностическим фактором для определения тактики лечения РРЖ. Иммуногистохимическое определение муцинового профиля РРЖ является простым и недорогим методом, который также поможет в уточнении и расширении действующих показаний к эндоскопической резекции РРЖ.

Список литературы

1. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1965. V. 64. P. 31–49. DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31
2. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011. V. 14(2). P. 101–112.
3. Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gann.* 1968. V. 59. P. 251–258.
4. Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer.* 2017. V. 20. P. 1-19.
5. Shiroshita H., Watanabe H., Ajioka Y., Watanabe G., Nishikura K., Kitano S. Re-evaluation of mucin phenotypes of gastric minute well-differentiated-type adenocarcinomas using a series of HGM, MUC5AC, MUC6, M-GGMC, MUC2 and CD10 stains. *Pathol. Int.* 2004. V. 54(5). P. 311–321. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2004.01625.x.
6. Sugai T., Tsukahara M., Endoh M., Shioi Y., Takebe N., Mue Y., et al. Analysis of cell cyclereleted proteins in gastric intramucosal differentiated-type cancers based on mucin phenotypes: a novel hypothesis of early gastric carcinogenesis based on mucin phenotype. *BMC Gastroenterol.* 2010. V. 10(1). P. 55.
7. Hondo FY, Kishi H, Safatle-Ribeiro AV, Pessorusso FCS, Ribeiro U, Maluf-Filho F. Characterization of the mucin phenotype can predict gastric cancer recurrence after endoscopic mucosal resection. *Arq. Gastroenterol.* 2017. V. 54(4). P. 308-314. DOI: 10.1590/s0004-2803.201700000-38.

8. Han J.P., Hong S.J., Kim H.K., Kim H.S., Lee Y.N., Lee T.H., et al. Expression of immunohistochemical markers according to histological type in patients with early gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* 2016. V. 51. P. 60-66.
9. Cavalcanti E., De Michele F., Lantone G., Panarese A., Caruso M.L. Mucin phenotype of differentiated early gastric cancer: an immunohistochemistry study supporting therapeutic decision making. *Cancer Manag Res.* 2019. V. 17(11). P. 5047-5054. DOI: 10.2147/CMAR.S193994.
10. Nakagawa M., Choi Y.Y., An J.Y., Chung H., Seo S.H., Shin H.B., Bang H.J., Li S., Kim H.I., Cheong J.H. Difficulty of predicting the presence of lymph node metastases in patients with clinical early stage gastric cancer: a case control study. *BMC Cancer.* 2015. V. 15. P. 943.
11. Bok G.H., Kim Y.J., Jin S.Y., Chun C.G., Lee T.H., Kim H.G. Endoscopic submucosal dissection with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Endoscopy.* 2012. V.44. P. 953–956.
12. Cardoso R., Coburn N., Seevaratnam R., Sutradhar R., Lourenco L.G., Mahar A., et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012. V. 15. Suppl 1. P. S19–26.
13. Abdelfatah M.M., Barakat M., Lee H., Kim J.J., Uedo N., Grimm I., Othman M.O. The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2017. V. 87(2). P. 338–347. DOI: 10.1016/j.gie.2017.09.025.
14. Kabashima A., Yao T., Maehara Y., Tsuneyoshi M. Relationship between biological behavior and phenotypic expression in undifferentiated-type gastric carcinomas. *Gastric Cancer.* 2005. V. 8. P. 220–227.
15. Tajima Y., Yamazaki K., Makino R., Nishino N., Aoki S., Kato M., et al. Gastric and intestinal phenotypic marker expression in early differentiated-type tumors of the stomach: clinicopathologic significance and genetic background. *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12. P. 6469–6479.
16. Ikarashi S., Nishikura K., Ajioka Y., Aoyagi Y. Re-evaluation of phenotypic expression in undifferentiated-type early adenocarcinomas using mucin core protein and CDX2. *Gastric Cancer.* 2013. V. 16. P. 208–219.
17. Koseki K., Takizawa T., Koike M., Ito M., Nihei Z., Sugihara K. Distinction of differentiated type early gastric carcinoma with gastric type mucin expression. *Cancer.* 2000. V. 89. P. 724-32.
18. Hong S.J., Kim H.K., Kim H.S., Lee Y.N., Lee T.H., Lee J.S. Expression of immunohistochemical markers according to histological type in patients with early gastric cancer.

Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2015. V. 51(1). P. 60–66. DOI: 10.3109/00365521.2015.1065510.

19. Namikawa T., Hanazaki K. Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010. V. 16. №. 37. P. 4634.

20. Hayakawa M., Nishikura K., Ajioka Y., Aoyagi Y., Terai S. Re-evaluation of phenotypic expression in differentiated-type early adenocarcinoma of the stomach. *Pathol. Int.* 2017. V. 67(3). P. 131–140. DOI: 10.1111/pin.12506.

21. Matsuoka M., Aizawa Y., Nagamata H., Sutoh S., Miyagawa Y., Torii A. Significance of the mucin phenotype of early gastric cancer. *Jikeikai Med. J.* 2003. V. 50. P. 29–36.

22. Hondo F.Y., Kishi H., Safatle-Ribeiro A.V., Pessorrusso F.C.S., Ribeiro U., Maluf-Filho F. Characterization of the mucin phenotype can predict gastric cancer recurrence after endoscopic mucosal resection. *Arq. Gastroenterol.* 2017. V. 54(4). P. 308-314. DOI: 10.1590/s0004-2803.201700000-38.

23. Huang Q., Zou X. Clinicopathology of early gastric carcinoma: an update for pathologists and gastroenterologists. *Gastrointest Tumors*. 2017. V. 3(3–4). P. 115–124. DOI: 10.1159/000456005.