

На правах рукописи

Шушвал Михаил Сергеевич

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФОНОВЫХ И
ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ КАРЦИНОМАХ
ЖЕЛУДКА**

3.3.2 – патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Калининград – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Волкова Лариса Владимировна

Официальные оппоненты:

Тертычный Александр Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии центрального патологоанатомического отделения Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Карнаухов Николай Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы.

Ведущая организация:

Федеральный научно–клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (ФНКЦ ФМБА России), 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28.

Защита состоится «__»_____ 2022 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета (24.1.177.01) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» по адресу: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» и на сайте <http://www.morfolhum.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор биологических наук

Косырева Анна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одной из глобальных проблем человечества, актуальных направлений фундаментальной и практической медицины, в том числе и современной патологической анатомии, являются онкологические заболевания. Рак желудка входит в группу самых распространенных злокачественных новообразований, за последние два десятилетия XX века увеличение его частоты превышает рост встречаемости других онкологических заболеваний практически в 3 раза. Согласно современным данным и по прогнозам специалистов, злокачественные новообразования органов ЖКТ в XXI веке будут занимать первые места по заболеваемости и смертности (**de Martel et al., 2012; Burkitt et al., 2017**), а согласно оценкам GLOBOCAN, рак желудка стал причиной более 1 000 000 новых случаев рака и 783 000 смертей в 2018 году (**Одинцова И.Н. и соавт., 2015; Михалева Л.М. и соавт. 2017; Bray F. et al., 2018**).

В настоящее время общеизвестной концепцией, характеризующей этапы канцерогенеза в слизистой оболочке желудка (СОЖ), включающие как фоновые, так и предопухолевые патологические изменения при развитии рака желудка (РЖ) кишечного типа является каскад Коррея (**Hee K. et al., 2017**). Схема развития указанных карцином включает основные этапы: а) инфицирование *Helicobacter Pylori*; б) атрофический гастрит; в) кишечную метаплазию; г) дисплазию. Риск развития рака желудка увеличивается при наличии фоновых и предопухолевых патологических процессов, хронического гастрита, кишечной метаплазии, атрофии, полипов фундальных желез и гиперпластических полипов, где следующим этапом прогрессирования являются интраэпителиальная неоплазия без признаков стромальной инвазии – дисплазия низкой (слабой) и высокой (тяжелой) степеней (**Михалёва Л.М и соавт., 2017**). До настоящего времени многие вопросы, связанные с фоновыми и предопухолевыми патологическими процессами в желудке, остаются недостаточно изученными. До сих пор не ясно, является ли метаплазия предшественником рака желудка или маркером высокого риска малигнизации. Морфофункциональные, молекулярные и генетические особенности так называемой слизистой оболочки желудка, прилегающей к опухоли, являются предметом ряда современных исследований. Так при плоскоклеточном раке полости рта, переходо-клеточной карциноме мочевого пузыря и раке толстой кишки особое внимание уделяется исследованию слизистой оболочки, прилежащей к опухолевому узлу. Во многих публикациях при изучении карцином желудка в качестве контроля используется «гистологически нормальная ткань, прилегающая к опухоли» - Normal Adjacent Mucosa или Gastric Normal Adjacent Mucosa, т.е. NAT и gNAT, соответственно. Тем не менее, имеются факты, подтверждающие уникальные характеристики NAT при различных типах опухолей (**Akbari**

M. et al., 2019). При изучении карциномы молочной железы в NAT выявлены такие молекулярные отличия от нормальной ткани, как аллельный дисбаланс, длина теломер, транскриптомные и эпигенетические aberrации. Есть мнение, что ткань NAT может считаться промежуточным, морфологически нормальным, но молекулярно измененным предопухолевым состоянием, указанные отклонения определяются на расстоянии до 1 см от края опухоли (**Akbari M. et al., 2019**). Транскриптомный анализ рака простаты (**Bray F. et al., 2019, Chandran U.R. et al., 2019**), толстой кишки (**Sanz-Pamplona R. et al., 2014**) выявил уникальные профили экспрессии генов для NAT, возникающие в результате взаимодействия между опухолью и прилегающей тканью, что, по-видимому, опосредуется цитокинами и другими факторами, секретлируемыми опухолью. Таким образом, при сравнении опухоли и прилегающей ткани, обычно рассматриваемой в качестве нормального контрольного образца, многие потенциальные биомаркеры рака могут быть оценены неадекватно. При изучении молекулярных характеристик gNAT желудка установили, что прилегающая к опухоли слизистая оболочка отличается как от нормальной, так и от опухолевой ткани и представляет собой промежуточное состояние (**Russi S. et al., 2019**). Не только генетические и молекулярные особенности gNAT находятся на стадии начальных разработок, но и морфологические изменения в настоящее время изучены недостаточно. Для понимания механизмов желудочного канцерогенеза, морфологических, генетических, молекулярных особенностей слизистой оболочки при раке желудка необходимо дальнейшее изучение не только фоновых и предопухолевых процессов до момента малигнизации на начальных этапах желудочного канцерогенеза, но и патологических изменений в слизистой оболочке желудка на различном расстоянии от опухолевого узла.

При РЖ имеются регионарные особенности заболеваемости и смертности, наибольшие показатели заболеваемости выявлены в Восточной и Западной Азии (до 32 случаев на 100 000), зонами низкой заболеваемости (меньше 7 случаев на 100 000) являются Северная Америка, Северная Европа и большинство регионов Африки (**Bray F. et al., 2018**). В Корее показатели заболеваемости РЖ на 100 000 мужчин составляют 65,9 против 3,3 в Египте, а отдельные популяции коренных народов – инуиты (в приполярном регионе) и маори (в Новой Зеландии) характеризуются высокими показателями заболеваемости РЖ. В Италии по последним данным ISTAT РЖ является второй причиной смерти (29%) после сердечно-сосудистых заболеваний (37%), в 2018 году зарегистрировано 9 457 смертей, вызванных этим заболеванием (**Bray F. et al., 2018**). Данные, предоставленные Регистром Итальянской ассоциации опухолей (AIRTUM) в 2018 году, показали, что РЖ занимает восьмое место по частоте встречаемости как у мужчин, так и у женщин старше 70

лет (**Gullo I. et al., 2018**). Дисплазия слизистой желудка составляет около 6% у мужчин в возрасте от 50 до 69 лет; у женщин данная патология встречается в 7% в возрасте старше 70 лет.

Высокие показатели смертности и неудовлетворительные результаты лечения подтверждают, что диагностика РЖ соответствует III–IV клиническим стадиям (**Ferlay J. et al., 2015**). В России доля РЖ, выявленного на IV стадии заболевания, составляет 39,3%, на ранних стадиях – 29,6% от всех зарегистрированных случаев, показатели смертности на первом году после постановки диагноза достигают 48,9% (**Михалева Л.М. и соавт., 2015**). Япония является единственной страной, где выживаемость при РЖ составляет 50%. Данный успех объясним массовой диспансеризацией и скринингом населения, в ходе которого активно выявляются случаи интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести и раннего рака желудка, при этом особое внимание уделяется и фоновым процессам. Указанный подход помогает не только предотвратить развитие инвазивной карциномы, но и значительно снизить смертность данной группы пациентов ввиду снижения риска лимфо- и гематогенного метастазирования, рецидива рака и возможности проведения органосохраняющих операций методами эндоскопической хирургии.

Клиническое течение РЖ во многом зависит от различных клинικο-морфологических характеристик злокачественного процесса. Наиболее важным морфологическим критерием является тип РЖ, согласно классификации Laurén выделяется 2 типа карцином: 1) аденокарцинома (АК) кишечного типа; 2) диффузный рак. В последние годы с помощью молекулярно-генетических методов получены данные, позволившие предложить новые классификации, учитывающие изменения генома опухолевых клеток. TCGA (The Cancer Genome Atlas) и ACRG (Asian Cancer Research Group) предложили выделять 4 подтипа рака желудка: 1) EBV-позитивный; 2) подтип с микросателлитной нестабильностью; 3) геномно-стабильный; 4) хромосомно-нестабильный. Следует отметить, что некоторые подтипы, выделенные TCGA, имеют аналоги в молекулярных классификациях опухолей других локализаций, например, при колоректальном раке (**Guinney J. et al., 2015**). Установлено, что РЖ кишечного и диффузного типа отличаются друг от друга на молекулярном уровне, наиболее разнообразный молекулярный профиль имеет кишечный тип АК по сравнению с диффузным раком. В настоящее время проводятся исследования по типированию АК желудка на наличие маркеров вируса Эпштейна-Барр (EBV), микросателлитной нестабильности (MSI) и других генетических изменений. Наряду с этим большое количество работ посвящено изучению иммуногистохимических маркеров неопластических процессов в эпителии желудка. Для иммуногистохимического исследования рекомендованы маркеры, характеризующие отдельные этапы

канцерогенеза, структурные и молекулярные особенности опухолевых клеток. Очевидно, что при лечении и прогнозе АК желудка следует учитывать гетерогенность этих опухолей по патоморфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно–биологическим особенностям. В настоящее время в клинической практике используется определение иммуногистохимической экспрессии и амплификации гена HER2/neu в опухолевых клетках при назначении таргетной терапии пациентам с РЖ. Вероятно, что при развитии опухолей желудка, отличающихся по морфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим характеристикам, имеют место различные фоновые и предопухолевые изменения, многие аспекты данной проблемы исследованы недостаточно. В настоящее время одним из важных направлений является ранняя диагностика как фоновых и предопухолевых патологических процессов, так и внутрислизистого рака на материале, полученном методами эндоскопической хирургии ЭДПО/ЭРСО.

В связи с этим актуальной задачей настоящей работы является анализ клиничко–морфологических особенностей аденокарцином желудка у пациентов Калининградской области, детальное исследование параметров гисто– и цитоархитектоники различных участков аденокарцином кишечного типа, а также патоморфологических характеристик фоновых и предопухолевых патологических процессов в слизистой оболочке желудка на различном удалении от опухолевого узла с целью изучения механизмов желудочного канцерогенеза.

Степень разработанности темы исследования

Карциномы желудка – это гетерогенная группа неоплазий, в развитии которых играют роль различные факторы (Михалёва Л.М. и соавт., 2019; Oh J.H. et al., 2019; Praud D. et al., 2019). У большого числа пациентов во многих странах мира рак желудка диагностируется на 3–ей и 4–ой клинических стадиях, что определяет неблагоприятный прогноз болезни и подчеркивает необходимость ранней своевременной диагностики (Амельчугова О.С. и соавт., 2013; Альпер Г.А. и соавт., 2018). Современные данные о предопухолевых процессах в желудке свидетельствуют о том, что многие стороны данной проблемы исследованы недостаточно. Это касается как теоретических аспектов этиопатогенеза, так и практической морфологической и иммуногистохимической диагностики, градирования и интерпретации пре- и неопластических изменений в СОЖ. Отсутствие четких морфологических и иммуногистохимических критериев для дифференциальной диагностики различных степеней интраэпителиальной неоплазии и внутрислизистого рака желудка указывает на необходимость дальнейшего поиска адекватных биомаркеров. В настоящее время продолжается активное исследование механизмов отдельных этапов желудочного канцерогенеза и молекулярно-

генетических вариантов карцином желудка с применением различных методических подходов и иммуногистохимических маркеров (**Михалева Л.М. и соавт., 2017**). Эти исследования откроют новые диагностические возможности и способы воздействия на опухолевый процесс, создадут предпосылки к изменению тактики ведения оперированных по поводу рака желудка больных (**Akbari M. et al., 2019**).

Цель исследования

Установить клиничко–морфологические особенности аденокарцином желудка кишечного типа, фоновых и предопухолевых патологических процессов в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухоли, на различном расстоянии от опухолевого узла.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клиничко–морфологические особенности аденокарцином кишечного типа у пациентов г. Калининграда и Калининградской области.
2. Описать морфологическое строение различных отделов аденокарцином кишечного типа по параметрам гисто- и цитоархитектоники в соответствии с разработанным алгоритмом.
3. Выполнить морфологическое исследование слизистой оболочки, прилежащей к узлу аденокарциномы, с целью выявления фоновых патологических процессов.
4. Изучить дисплазию низкой и высокой степени в слизистой оболочке желудка, прилежащей к узлу аденокарциномы.
5. Исследовать экспрессию иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 при нарастании тяжести неопластического процесса в участках дисплазии низкой, высокой степени и аденокарциномы.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – операционный материал в группе пациентов после операций гастрэктомии и резекции желудка при раке желудка, после эндоскопических операций ЭРСО/ЭДПО. Предмет исследования - тканевые фрагменты центральных и периферических отделов АК желудка кишечного типа, слизистой оболочки на расстоянии 1 и 2 см от опухолевого узла, проксимальной и дистальной линий резекции.

Теоретическая и методологическая база исследования

Теоретической и методологической базой диссертации являются научные работы и методические разработки отечественных и зарубежных авторов в области фоновых и предраковых, неопластических процессов в слизистой оболочке желудка за период 2010 - 2021 гг.

Информационная база исследования

Информационной базой исследования являются научные статьи в рецензируемых журналах, монографии, материалы конференций по соответствующей научной тематике.

Паспорт научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2 – Патологическая анатомия.

Научная новизна исследования

1. Впервые с помощью разработанного алгоритма выявлена гетерогенность строения различных отделов аденокарцином кишечного типа по ряду параметров гисто– и цитоархитектоники.
2. Впервые при аденокарциномах кишечного типа в слизистой оболочке на различном расстоянии от опухоли описаны и количественно охарактеризованы фоновые патологические процессы – эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия, атрофические и воспалительные изменения, частота и выраженность которых снижалась по мере удаления от опухолевого узла.
3. Впервые при исследовании морфологических изменений в слизистой оболочке желудка на расстоянии от узла аденокарцином желудка кишечного типа в 78,0 % случаев выявлены дисплазии низкой и высокой степени, количество дисплазий достоверно снижалось при удалении от опухоли.
4. Впервые при исследовании иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 в участках дисплазии низкой и высокой степени в слизистой оболочке, прилегающей к узлу аденокарциномы, установлено усиление экспрессии при нарастании тяжести неопластического процесса.

Теоретическая и практическая значимость работы

Морфофункциональные изменения в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла, характеризующиеся высокими показателями частоты и выраженности фоновых и предопухолевых патологических процессов, экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki-67 и p53 при дисплазии низкой и высокой степени углубляют имеющиеся представления об этапах морфогенеза рака желудка кишечного типа, о возможной роли атрофических, метапластических, гиперпластических и воспалительных изменений слизистой оболочки желудка в развитии карцином.

При определении степени злокачественности аденокарциномы кишечного типа и дифференциальной диагностике степеней злокачественности следует учитывать выявленную в настоящей работе гетерогенность опухоли в различных ее участках по ряду параметров гисто- цитоархитектоники.

В связи с высокой частотой фоновых патологических процессов - эпителиальной гиперплазии, кишечной метаплазии и атрофии в слизистой оболочке желудка на расстоянии от первичного опухолевого узла можно рекомендовать динамическое наблюдение за пациентами при наличии указанных морфологических изменений в СОЖ.

При раке желудка кишечного типа в слизистой оболочке желудка, прилежащей к опухоли, выявлена дисплазия низкой и высокой степени в сочетании с фоновыми изменениями эпителия желудка; случаи дисплазии, локализованной в области линии резекции, указывают на необходимость учета данного факта при определении хирургической линии резекции.

Результаты исследования могут быть использованы в патологоанатомической практике для проведения дифференциальной диагностики дисплазий низкой, высокой степени и аденокарцином кишечного типа G1 с помощью разработанного алгоритма количественной оценки гисто- и цитоархитектоники слизистой оболочки желудка в сочетании с количественной оценкой иммуногистохимических маркеров Ki-67 и p53.

Методология и методы исследования

В работе были изучены 134 клинические наблюдения, из них исследовано 50 случаев злокачественных новообразований желудка (всего – 700 тканевых образцов), 84 других эпителиальных новообразования, а именно 62 случая ЭРСО и 22 случая ЭДПО (всего – 252 тканевых образцов). Материал для исследования (всего 134 наблюдения) был собран в течение 2019–2021 гг. и включал следующие 3 группы:

- I группа – 50 больных с клиническим диагнозом РЖ, госпитализированных в течение 2019-2021 года для выполнения гастрэктомий и резекций желудка с регионарной лимфодиссекцией;
- II группа – 22 пациента, которым была выполнена ЭДПО по поводу эпителиальных образований СОЖ;
- III группа – 62 случая с экзофитными образованиями желудка, при этом была проведена ЭРСО.

Методологически работа построена на принципах комплексного морфологического и системного анализа полученных данных. Для решения поставленных задач использованы современные подходы и методы морфологического исследования: клинико–морфологическая оценка изученных наблюдений, гистологические, гистохимические, иммуногистохимические методы, морфометрическое исследование. Полученные в настоящей работе цифровые данные обработаны с помощью методов параметрической и непараметрической статистики с применением статистической программы IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Excel 2010.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Аденокарциномы кишечного типа характеризуются гетерогенностью строения различных отделов опухоли по ряду параметров гисто- и цитоархитектоники и выраженной экспрессией маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53. Алгоритм патологоанатомического исследования для диагностики аденокарцином кишечного типа, фоновых и предопухолевых процессов включает морфометрическую оценку ряда параметров гисто- и цитоархитектоники.

2. В слизистой оболочке желудка при аденокарциномах кишечного типа на расстоянии от опухолевого узла выявлены фоновые патологические процессы – эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия, атрофические и воспалительные изменения, частота и выраженность которых снижается по мере удаления от опухолевого узла.

3. При раке желудка кишечного типа в слизистой оболочке желудка, прилежащей к опухоли, выявлены предопухолевые процессы - дисплазия низкой и высокой степени в сочетании с фоновыми изменениями эпителия желудка. В участках дисплазии низкой и высокой степени в слизистой оболочке, прилегающей к узлу аденокарциномы, имеет место усиление экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 при нарастании тяжести неопластического процесса.

Степень достоверности и апробация работы

Результаты исследования получены при изучении достаточного объема материала, были изучены 134 клинических наблюдения, общее количество тканевых образцов составило 952. Для решения поставленных задач автором использован комплекс современных методов исследования: клинко-морфологический, морфометрический и иммуногистохимический с последующим статистическим анализом цифровых данных в сопоставлении с актуальными литературными данными.

Основные положения диссертационного исследования представлены на 30-м, 31-м и 32-м Европейском конгрессах патологов (2018 г., 2019 г., 2020 г.); II международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. А. Самотейкина (Новосибирск, 2017 г.); III всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию профессора Владимира Леонтьевича Коваленко (Челябинск, 2018 г.); III международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых "Морфологические науки – фундаментальная основа медицины" (Новосибирск, 2018 г.); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы колопроктологии на стыке трех специальностей» (Калининград, 2019 г.).

Личное участие автора

Личное участие автора заключалось в сборе, вырезке, гистологической и иммуногистохимической оценке материала исследования, анализе и интерпретации полученных данных, формулировке научных положений и выводов, подготовке и публикации статей по результатам исследования, выступлении на научных конференциях.

Публикации

Опубликовано 13 научных работ по теме диссертации, в том числе 4

– в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 9 публикаций – в материалах конференций и съездов.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ "Областная клиническая больница Калининградской области" города Калининграда, используются в учебном процессе при преподавании патологической анатомии, патологической физиологии и биопсийно-секционного курса, на курсах ДПО в Медицинском институте ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста. Включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и выводы, практические рекомендации, список сокращений, 42 рисунка, 17 таблиц, список литературы, включающий 205 источников, из них российских - 84, зарубежных – 121.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалом для решения поставленных задач послужили фрагменты злокачественных и доброкачественных эпителиальных опухолей, а также прилежащей слизистой оболочки на различном расстоянии от карцином желудка, удаленные у пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ "Областная клиническая больница Калининградской области" г. Калининграда в период с 2019 по 2021 годы. Для исследования отобрали 952 образца от 134 пациентов с эпителиальными опухолевыми поражениями желудка. Операционный материал, полученный после гастрэктомии и резекции желудка, составил 50 случаев (I группа), в 22 и 62 наблюдениях ткани желудка были удалены методами эндоскопической подслизистой диссекции (II группа – ЭДПО) и эндоскопической резекции (III группа – ЭРСО). Распределение по полу количества случаев в исследованных группах представлено в таблице № 1.

Таблица №1

Распределение по полу количества случаев в исследованных группах с эпителиальными образованиями желудка

	Пол		Всего
	Мужчины	Женщины	
I группа	27	23	50
II группа	10	12	22
III группа	10	52	62
Всего	47	87	134

I группа была основной для исследования инвазивных аденокарцином желудка кишечного типа и изучения прилежащей слизистой оболочки на различном расстоянии от опухолевого узла с целью выявления фоновых и предопухолевых патологических процессов. С учетом того, что одним из ведущих направлений современной медицины является ранняя диагностика предопухолевых процессов, доброкачественных и злокачественных новообразований, в исследование включили группы пациентов II и III, которым были выполнены органосохраняющие операции методами ЭРСО/ЭДПО. Дизайн диссертационной работы включал изучение особенностей гисто- и цитоархитектоники различных отделов первичного опухолевого узла, а также прилежащей слизистой оболочки с целью выявления фоновых и предопухолевых патологических процессов. В качестве фоновых процессов исследовали такие патологические изменения в слизистой оболочке, как гиперплазия, метаплазия, воспаление, атрофия, к предопухолевым процессам относили интраэпителиальные неоплазии – дисплазию низкой степени (low grade) и высокой степени (high grade). Критерии включения в исследование: 1) письменное информированное согласие на участие в наблюдении; 2) лица в возрасте 50-70 лет, включительно; 3) гистологический диагноз – аденокарцинома желудка кишечного типа (ICD-0-code: 8140/3) различных степеней злокачественности (G1, G2 и G3); 4) отсутствие хронических воспалительных, язвенных, пролиферативных и других опухолевых заболеваний желудка, злокачественных опухолей другой локализации.

Гистологические и гистохимические методы исследования

Фрагменты желудка после удаления были помещены в 10% забуференный раствор формалина, после фиксации в течение 24 часов выполнялась вырезка и проводка по стандартной методике с последующей заливкой в парафин. Вырезка материала, проводилась поэтапно, исследовали фрагменты опухоли и слизистой оболочки на различном расстоянии от опухолевого узла, а также в материале ЭРСО/ЭДПО. Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, с помощью комбинированной ШИК-реакции в сочетании с альциановым синим, пикрофуксином по ван Гизон, по Романовскому-Гимза для выявления *Helicobacter Pylori*. Морфологическое исследование проведено согласно рекомендациям ВОЗ (2019 г.) и на основе Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA, 2008 г.) при помощи светового микроскопа «Leica DMLB», микрофотографирование выполнено на микроскопе Leica DM 1000 с цифровой камерой Leica ICC50 HD Camera.

Морфометрические методы исследования

Для исследования гисто- и цитоархитектоники аденокарцином желудка кишечного типа и прилежащей слизистой оболочки разработали специальную карту-схему. Алгоритм исследования центральных и периферических отделов аденокарцином включал в себя оценку

параметров гисто- и цитоархитектоники, наличие и выраженность воспалительного инфильтрата в опухоли, изучены следующие показатели: 1) соотношение количества желез и стромы; 2) форма желез; 3) воспалительный инфильтрат; 4) клеточный полиморфизм; 5) увеличение ядра; 6) полиморфизм ядер; 7) митозы; 8) ядрышки; 9) гиперхромия ядра. Исследование фоновых и предопухолевых процессов – гиперплазии, метаплазии, воспалительных изменений, атрофии, дисплазии низкой и высокой степени выполняли с помощью бальной системы оценки выраженности патологических изменений в интервале от 0 до 3 баллов. Указанные патологические изменения оценивали при изучении 10 полей зрения (x400) в опухоли и СОЖ на различном расстоянии от опухолевого узла. Результаты морфометрического исследования обрабатывали статистически с применением параметрических и непараметрических критериев с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

Иммуногистохимические методы исследования

Иммуногистохимическое окрашивание проводили на иммуногистостейнере BondMax в соответствии со стандартными протоколами с использованием антител Ki-67 (MIB 1, Dako) и p53 (клон DO-7). Экспрессию Ki-67 оценивали количественно с помощью индекса (%) в расчете на 100 ядер клеток, а экспрессию p53 с помощью показателя HistoScore при подсчете 100-200 клеток в репрезентативных полях зрения при увеличении x400. Материалом для иммуногистохимического исследования послужили тканевые образцы после выполнения операций гастрэктомии и резекции желудка (группа I). Исследованный материал включал по 5 случаев в следующих трех подгруппах: 1) № 1 – образцы с дисплазией низкой степени (low grade); 2) № 2 – образцы с дисплазией высокой степени (high grade); 3) № 3 – образцы с высокодифференцированной аденокарциномой кишечного типа G1.

Статистические методы исследования

Результаты обрабатывали статистически с помощью программы IBM SPSS Statistics 23. Использовали статистические критерии: оценки нормальности распределения Колмогорова–Смирнова, определение среднего и оценок среднего, t-критерий Стьюдента, оценку медианы, Q1 и Q3 (первого и третьего квартилей), U-критерий Манна-Уитни, критерий Хи-квадрат по Пирсону, методы корреляционного анализа. Для оценки статистически значимых взаимосвязей исследованных морфологических показателей гисто- и цитоархитектоники применяли корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (r). Учитывали статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные зависимости высокой [$0,65 < |r| < 1$], средней [$0,5 < |r| < 0,65$] и низкой [$0,2 < |r| < 0,5$] величины.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена оценка клиничко-морфологических особенностей строения карцином желудка у пациентов после выполнения гастрэктомий и

резекций желудка (группа I, N=50). При гистологическом исследовании опухоли у всех больных выявлена аденокарцинома кишечного типа – ICD-O-code: 8140/3. В группе I преобладали мужчины 54,0 %, число женщин составило 46,0 %. Средний возраст пациентов варьировал от 64,2 до 69,5 лет. Распределение количества случаев РЖ по локализации в различных отделах желудка было следующим: 1) кардиальный отдел – 14,0 %; 2) тело желудка – 44,0 %; 3) антральный отдел – 28,0 %; 4) пилорический отдел – 10,0 %; 5) поражение более одного отдела – 4,0 %. В структуре выявленных аденокарцином преобладали низкодифференцированные АК G3 – 54,0 %, умеренно дифференцированные АК G2 – выявлены в 34,0 %, высокодифференцированные АК G1 – в 12,0 %. Метастазы в лимфатические узлы малой и большой кривизны желудка, сальника были обнаружены преимущественно при умеренно- и низкодифференцированных АК. При оценке уровня инвазии опухолей в стенку желудка (**TNM–атлас, 2019 г.**) получены следующие данные: 1) рак *in situ* – 2,0 % (pT_{is}); 2) инвазия опухоли в собственную или мышечную пластинку слизистой оболочки – 6,0 %, (pT_{1a}), в подслизистую основу – 14,0 % (pT_{1b}); 3) прорастание АК в мышечную оболочку – 20,0 % (pT₂); 4) инвазия в субсерозный слой – 14,0 % (pT₃); 4) прорастание АК за серозную оболочку – 40,0 % (pT_{4a}), в капсулу селезенки и петлю тонкой кишки – 4,0% (pT_{4b}). Доля карцином желудка с инвазией не глубже подслизистого слоя желудка составила 22,0 %. Полученные данные в целом соответствуют общим тенденциям (**Каприн А.Д. и соавт., 2020**), тем не менее, в других регионах доля случаев ранней диагностики РЖ была несколько выше (**Харченко Н.В. и соавт., 2018; Sugano K. et al., 2015; Graham D.Y. et al., 2018**).

Для оценки гетерогенности опухоли в различных ее участках выполнили сравнительную оценку центральных и периферических отделов аденокарцином. В доступной литературе информация для определения степени злокачественности аденокарцином желудка кишечного типа с учетом количественных характеристик гисто- и цитоархитектоники отсутствовала (**ВОЗ, 2019; Neil A. et al., 2019; Carneiro F. et al., 2019; Poorolajal J. et al., 2019**). При оценке гетерогенности строения аденокарцином в центральной и периферических частях опухолевого узла, установили, что в АК G2 (17) и АК G3 (27) в центральной части морфологическое строение/гистоархитектоника опухоли соответствовала диагностированной степени злокачественности аденокарциномы, тогда как в периферических отделах в большинстве случаев (более 75% наблюдений) выявлена более высокая степень дифференцировки. Для объективизации данных использовали разработанный алгоритм морфометрической оценки. При исследовании таких цитологических характеристик опухолевых клеток, как митотическая активность, количество ядрышек, гиперхромия ядер имело место статистически

значимое увеличение их ($p < 0,05$) в центральных отделах опухоли по сравнению с периферическими участками на 22-30%. В центральных отделах следующие показатели превышали соответствующие данные на периферии опухоли ($p < 0,05$): 1) митотическая активность – в 1,3 раза; 2) количество ядрышек – в 1,3 раза; 3) интенсивность гиперхромии ядра – в 1,22 раза. Полученные данные указывают на гетерогенность морфологического строения карцином желудка в центральной и периферической частях опухоли, что может быть рекомендовано при оценке ее степени злокачественности. Для оценки взаимосвязей показателей, характеризующих гистологическое строение опухоли в центре и ее периферической части, выполнили корреляционный анализ. В центральных и периферических отделах опухоли показатели, характеризующие соотношение желез и стромы, а также форму желез характеризовались положительными коэффициентами корреляции высокой величины [$0,65 < I r I < 1$], такие параметры, как полиморфизм клеток, увеличение ядер, полиморфизм ядер – коэффициентами корреляции высокой [$0,65 < I r I < 1$] и средней величины [$0,5 < I r I < 0,65$].

На следующем этапе исследования, направленном на изучение механизмов желудочного канцерогенеза, а именно феномена полей канцеризации, выполнили количественную оценку частоты и степени выраженности фоновых и предопухолевых патологических процессов в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу. Несмотря на то, что феномен полей канцеризации описан еще в 1953 году (**Slaughter D. P. et al., 1953**), многие аспекты данной проблемы остаются малоизученными, изучению полевой канцеризации при опухолях различной локализации придается большое значение (**Van der Post R.S. et al., 2015; Aran D. et al., 2017; Russi S. et al., 2019; Elijah J. et al., 2020; Cornejo C. et al., 2020**). Установили, что в СОЖ на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла, в области линий резекции имеются следующие патологические изменения (Рис.1): гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия, воспалительная инфильтрация, нередко в сочетании с инфекцией *Helicobacter pylori*, атрофические изменения, дисплазия низкой степени (low grade) и дисплазия высокой степени (high grade). Установили, что наибольшая частота встречаемости всех указанных патологических процессов в слизистой оболочке имела место на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла (Рис.2). В материале по линиям резекции выявлена тенденция к уменьшению количества случаев гиперплазии эпителия, кишечной метаплазии и атрофических изменений, показатели, характеризующие воспалительную инфильтрацию, были практически одинаковыми на различном удалении от опухоли.

При оценке частоты встречаемости эпителиальной гиперплазии в СОЖ при удалении от первичного опухолевого узла выявили значительное число случаев гиперплазии покровно-ямочного и фовеолярного эпителия.

Эпителиальная гиперплазия в СОЖ является предметом немногочисленных публикаций. В отечественной научной литературе эпителиальная гиперплазия СОЖ описана при нейроэндокринных опухолях (Карнаухов Н.С. и соавт., 2016). Установили, что гиперплазия эпителия была преимущественно выражена слабо, и обнаруживалась в 80,0% и 72,0 % наблюдений на расстоянии 1 см и 2 см от опухоли, в проксимальной и дистальной линии резекции – в 48,0% и 40,0 % случаев, соответственно.

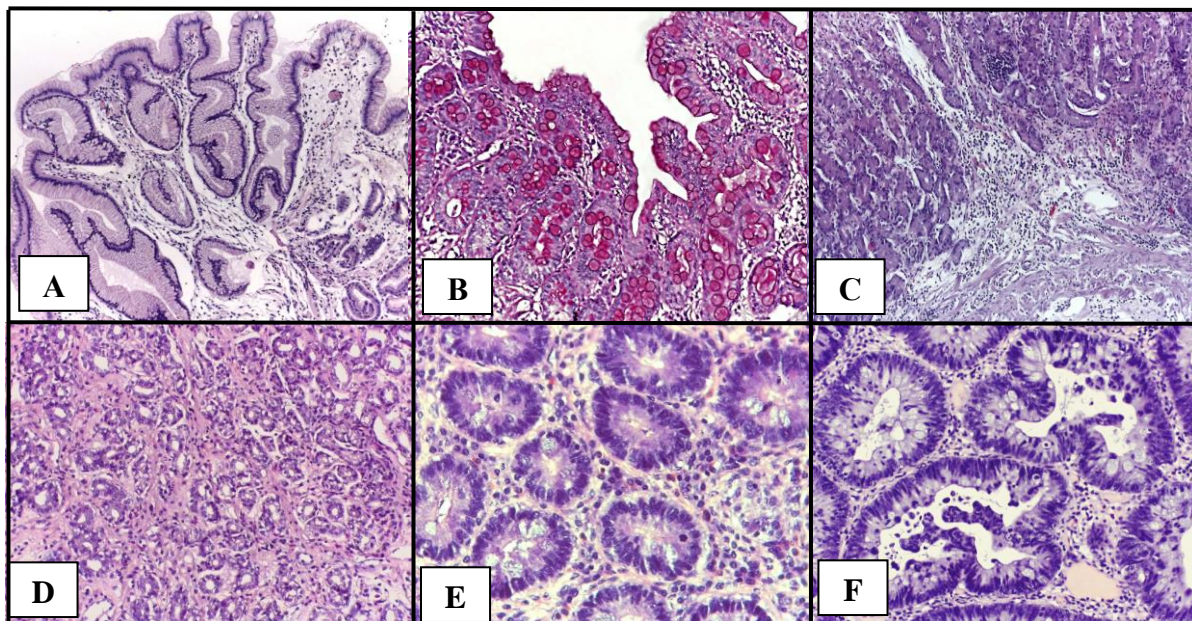


Рис.1. Фоновые и предопухолевые патологические процессы в СОЖ: гиперплазия эпителия (А), кишечная метаплазия (В), воспалительная инфильтрация (С), и атрофические изменения (D), дисплазия низкой (Е) и высокой степени (F) в СОЖ при удалении от опухолевого узла. Окраска гематоксилином и эозином А, С-F, ШИК-реакция –В (А-D x 200; E-F x 400).

Данные о возможной роли кишечной метаплазии в желудочном канцерогенезе являются неоднозначными, в отдельных публикациях КМ рассматривается как непосредственная причина РЖ, в других – относится к фоновым патологическим процессам (Данилова Н.В. и соавт., 2019; Graham D.Y., et al., 2019; Huang R.J. et al., 2019). Несмотря на значительное количество исследований, посвященных КМ, данный патологический процесс в СОЖ, прилегающей к узлу аденокарциномы, детально не охарактеризован. При исследовании частоты встречаемости и степени выраженности КМ на различном удалении от опухолевого узла выявили следующие закономерности. Наиболее часто КМ обнаруживалась в СОЖ на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла – в 68,0% и 34,0% случаев, соответственно. В материале линий резекции метапластические изменения выявлены в 22,0 - 24,0% случаев. Помимо частоты встречаемости КМ кишечной метаплазии оценивали степень ее выраженности - от слабой до умеренной и выраженной. Установили, что в большинстве случаев КМ чаще всего имела место слабо

выраженная очаговая КМ (64,0 %), умеренно выраженная КМ выявлена в 22,0 %, выраженная диффузная метаплазия имела место только в 14,0 %. Максимальная частота КМ выявлена на расстоянии 1 см от опухоли (68%) со статистически значимым снижением данного показателя ($p < 0,000$) при удалении на расстояния 2 см и до линий резекции, при этом коэффициент снижения варьировал от 2,0 до 3,1.

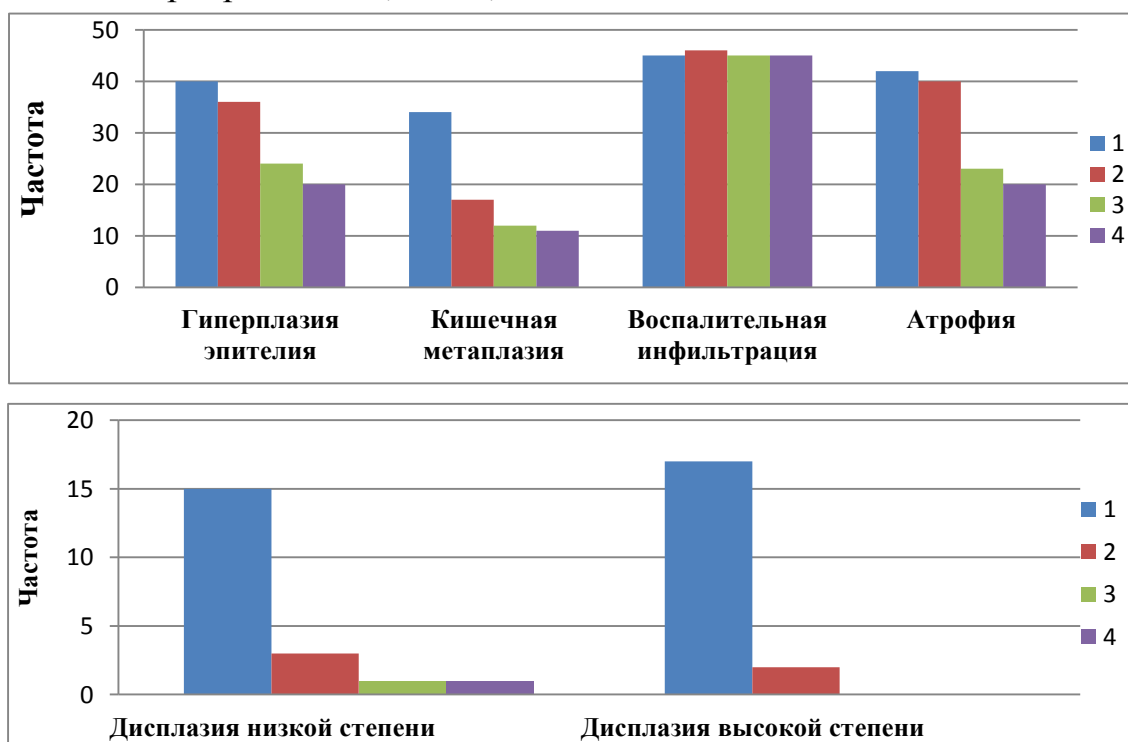


Рис.2. Общее количество наблюдений с фоновыми и предопухолевыми патологическими процессами, выявленными в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла. Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1- 1 см, 2- 2 см, 3- проксимальная линия резекции, 4- дистальная линия резекции

Полученные данные свидетельствуют не только о высокой частоте встречаемости КМ, но и её возможной роли в развитии дисрегенераторной перестройки и формировании дисплазии низкой степени, что соответствует литературным данным (Veronique G. et al., 2017; Goldenring J.R. et al., 2018; Chen H. et al., 2018-2019; Abdelfattah T. et al., 2021). Результаты указывают на то, что КМ является одним из возможных звеньев канцерогенеза РЖ, при этом в прилежащей слизистой оболочке имеет место хроническое повреждение, формирование зон дисрегенерации с последующей трансформацией в дисплазию низкой степени, что не противоречит данным многих публикаций.

Помимо атрофии и метаплазии к фоновым изменениям в СОЖ относится хронический гастрит, зачастую сочетающийся с инфекцией *Helicobacter Pylori* (González C. et al., 2013; Graham D. et al., 2015; Dhouha B. et al., 2018; Rugge M., 2019). Хронический гастрит является причиной развития атрофии желез, которая при определенных условиях

может быть фоном для развития РЖ (**Edith L. et al., 2020**). При изучении воспалительных изменений в СОЖ, прилежащей к опухолевому узлу, установлено: 1) воспалительная инфильтрация на различном удалении от опухоли имела место в 90% случаев и более, по мере удаления от опухолевого узла в СОЖ снижения частоты ее встречаемости не выявлено; 2) степень выраженности воспаления уменьшалась от умеренной на расстоянии 1 см от опухоли до слабо выраженной в области линий резекций ($p < 0,000$); 3) наличие *Helicobacter Pylori* на расстоянии 1 см от опухоли обнаружено у 20,0% пациентов, при удалении на 2 см – у 14,0% больных, при исследовании линий резекции НР не обнаружен.

При изучении СОЖ в группе I установили, что по мере удаления от опухолевого узла имеет место статистически значимое уменьшение как количества случаев атрофии, так и степени ее выраженности. Максимальная частота атрофии была выявлена на расстоянии 1 см от опухоли - 84,0% со снижением данного показателя ($p < 0,000$) при удалении на расстояния 2 см и до линий резекции, при этом коэффициент снижения варьировал от 1,73 до 2,1.

В настоящей работе выполнено комплексное морфологическое и морфометрическое исследование гисто- и цитоархитектоники опухоли и прилегающей слизистой оболочки с применением методов корреляционного анализа, в доступной нам литературе подобные исследования ранее не описаны. В ряде работ изучены лишь отдельные морфологические показатели при РЖ (**Shin N. et al., 2011; Yun Cy. et al., 2018; Lin R. et al., 2020**). Помимо оценки частоты встречаемости и степени выраженности фоновых патологических процессов исследовали статистически значимые корреляционные зависимости между одноименными и разноименными показателями, входящими в корреляционные пары и характеризующими степени выраженности исследованных процессов. Установили, что наиболее высокие показатели коррелируемости были характерны для таких процессов, как гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия и атрофия в СОЖ, прилежащей к опухоли. Это свидетельствует о возможной функциональной взаимосвязи этих фоновых патологических изменений, а также, по-видимому, об их важном значении в процессах желудочного канцерогенеза.

К предраковым процессам при формировании аденокарцином желудка в настоящее время согласно классификации ВОЗ (2019) относятся дисплазии низкой и высокой степени (**Данилова Н.В. и соавт., 2019**). Несмотря на то, что диспластические изменения рассматриваются большинством патологов как последовательные этапы желудочного канцерогенеза, современные данные свидетельствуют о том, что существует ограниченный консенсус в отношении диагностических критериев дисплазии низкой и высокой степени (**Gullo I. et al., 2020**). С целью оценки выраженности диспластических изменений в СОЖ при

удалении от опухолевого узла провели гистологическое и морфометрическое исследование тканевых образцов СОЖ на расстоянии 1 см и 2 см от опухоли, в области линий резекции (Рис.2). Выявлены дисплазия низкой (low grade) и высокой степени (high grade). Максимальная частота дисплазий низкой степени (30%) была диагностирована на расстоянии 1 см от опухоли, выявлено статистически значимое снижение данного показателя ($p < 0,000$) при удалении на 2 см и до линий резекции, при этом коэффициент снижения варьировал от 5,0 до 15,0. Случаи дисплазии низкой степени (2), локализованной в области линии резекции, указывают на необходимость учета данного факта при определении хирургической линии резекции. Наибольшее количество наблюдений с дисплазией высокой степени выявлено в СОЖ на расстоянии 1 см от опухолевого узла (34%) со снижением данного показателя ($p < 0,000$) при удалении на расстояние 2 см. Во всех указанных наблюдениях в участках ткани, прилегающей к опухолевому узлу, с дисплазией низкой и высокой степени (78%), обнаружены фоновые патологические процессы – гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия, воспалительная инфильтрация, атрофические изменения.

Для дифференциальной диагностики дисплазий и АК кишечного типа, для углубления понимания механизмов желудочного канцерогенеза исследовали экспрессию маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 в СОЖ при удалении от опухолевого узла. В отечественной и зарубежной литературе имеются публикации, посвященные экспрессии Ki-67 и p53 в СОЖ на различных этапах развития РЖ, в сочетании с другими маркерами, с использованием других методик количественной оценки (Бирюков А.Е. и соавт., Михалева Л.М. и соавт., 2015-2019; Libyan J. et al., 2018; Dan-Dan X. et al., 2019). Бирюковым А.Е. (2018) при количественной оценке экспрессии маркера p53 при хроническом гастрите, дисплазии высокой степени и раннем РЖ выявлена тенденция к усилению экспрессии p53 при дисплазии и РЖ кишечного типа. В работе Libyan J. et al. (2018) продемонстрирована возможная прогностическая значимость экспрессии Ki-67 и p53 при РЖ. Dan-Dan X. et al. (2019) установили, что экспрессия Ki-67/MKI67 связана с дифференцировкой опухоли и стадией TNM: регионарными и отдаленными метастазами, глубиной инвазии опухоли. В настоящей работе проведено исследование экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 в участках дисплазии низкой и высокой степени, высокодифференцированной аденокарциномы G1, при удалении от уже сформированного узла инвазивного РЖ кишечного типа, в участках полевой канцеризации (Рис.3, Табл. 2). При сравнении количественных показателей экспрессии выявлены статически значимые различия ($p < 0,000$), демонстрирующие усиление экспрессии указанных маркеров при увеличении степени тяжести неопластического процесса.

В связи с полученными результатами исследования СОЖ, прилегающей к опухоли (группа I), при инвазивных карциномах желудка и необходимостью ранней диагностики фоновых и предопухолевых процессов, исследовали группы II и III после органосохраняющих операций методами эндоскопической подслизистой диссекции (ЭДПО) и резекции слизистой оболочки (ЭРСО). Для выявления РЖ на ранних стадиях применяются методы ЭРСО, получившие широкое распространение в странах Восточной Азии и Европы (Ga H. K. et al., 2021). ЭДПО и ЭРСО являются методами замены открытой хирургии, что улучшает качество жизни и прогноз пациентов, признаны лечением первой линии раннего РЖ (Toshihiro N. et al., 2017). При анализе нозологической

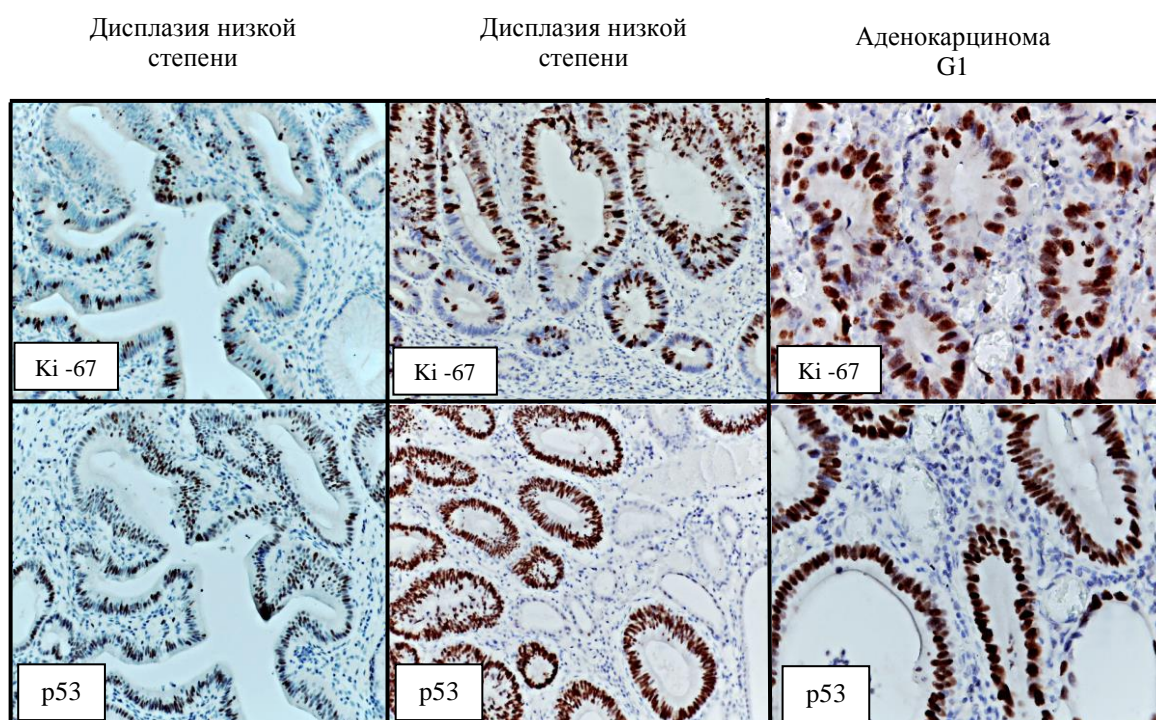


Рис. 3. Экспрессия К-67 и p53 в участках слизистой желудка с дисплазией низкой, высокой степени и в аденокарциноме G1. x400

структуры патологии в группе пациентов после операции ЭДПО (группа II – 22 случая) установили, что в большинстве наблюдений (72,7%) имели место патологические изменения эпителиального генеза, в 50% случаев диагностирована АК G1 кишечного типа. Все АК желудка (36% случаев) выявлены в сочетании с различными фоновыми патологическими процессами в СОЖ. В большинстве случаев при АК желудка выявлены воспалительные изменения 2-3 степени активности, в ряде наблюдений – кишечная метаплазия, атрофия желез, дисплазия низкой степени (low grade) и высокой степени (high grade). При исследовании нозологической структуры в группе больных после операции ЭРСО (Группа III- 62 случая) выявлены следующие патологии: 1) преобладание гиперпластических полипов - 79%, в некоторых из них обнаружены дисплазия низкой степени, кишечная метаплазия, воспалительная инфильтрация; 2) в 13%

случаев диагностированы тубуловиллезные аденомы, в 12,9 % случаев в них выявлена дисплазия низкой и высокой степени, в 4,8% наблюдений диагностирована АК G1. Таким образом, в ограниченном объеме материала, полученного при операциях, выполненных методами ЭДПО и ЭРСО, обнаружены как аденокарциномы кишечного типа на ранних стадиях pT1/pT1a/pT1b, так и различные фоновые и предопухолевые изменения в СОЖ, что подчеркивает актуальность исследования полевой канцеризации на начальных этапах желудочного канцерогенеза.

Таблица 2

Количественная оценка показателей экспрессии маркера Ki-67 и p53 в участках дисплазии низкой и высокой степени и в АК желудка кишечного типа G1.

№	Маркеры	Хср ±m	Среднее квадратичное отклонение	Min	Max	Сравнимые группы К усиления экспрессии	Уровень p-value
1.	Ki-67 при дисплазии низкой степени	37,33±1,297	10,047	11	56	<u>1-2</u> 1,85	0,000
2.	Ki-67 при дисплазии высокой степени	69,20±1,595	12,353	43	90	<u>2-3</u> 1,2	0,000
3.	Ki-67 при АК	82,40±1,042	8,074	56	95	<u>1-3</u> 2,2	0,000
4.	p53 при дисплазии низкой степени	136,35±2,052	15,898	107	162	<u>1-2</u> 1,6	0,000
5.	p53 при дисплазии высокой степени	215,68±2,961	22,938	176	262	<u>2-3</u> 1,26	0,000
6.	p53 при АК	272,32±1,590	12,316	247	292	<u>1-3</u> 1,99	0,000

Выводы

1. Установили, что РЖ кишечного типа у пациентов г. Калининграда и Калининградской области в большинстве случаев диагностируется на стадиях pT2–pT4b с наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
2. Выявлена гетерогенность строения различных отделов аденокарцином кишечного типа по параметрам гисто- и цитоархитектоники. Это свидетельствует о необходимости учёта показателей гистоархитектоники опухоли и ее цитологических особенностей при гистологической оценке степени злокачественности.
3. При аденокарциномах кишечного типа на расстоянии от опухолевого узла выявлены фоновые патологические процессы – эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия, атрофические и воспалительные изменения, частота и выраженность которых снижается по мере удаления от опухолевого узла.
4. При раке желудка кишечного типа в слизистой оболочке желудка,

прилежащей к опухоли, выявлена дисплазия низкой и высокой степени в сочетании с фоновыми изменениями эпителия желудка; случаи дисплазии, локализованной в области линии резекции, указывают на необходимость учета данного факта при определении хирургической линии резекции.

5. Выявлена выраженная тенденция к усилению экспрессии иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 при нарастании тяжести неопластического процесса, что указывает на возможность их применения для дифференциальной диагностики различных этапов развития РЖ.
6. При операциях, выполненных методами эндоскопической подслизистой диссекции и резекции слизистой оболочки желудка, обнаружены аденокарциномы кишечного типа стадий pT1/pT1a/pT1b и различные фоновые и предопухолевые патологические процессы на более ранних этапах желудочного канцерогенеза по сравнению с материалами гастрэктомий и резекций желудка.

Практические рекомендации

1. Установлена гетерогенность строения аденокарцином кишечного типа по ряду параметров гисто- и цитоархитектоники, а именно по следующим показателям: соотношение желез и стромы, их форма, наличие воспалительной инфильтрации, клеточный и ядерный полиморфизм, митотическая активность, увеличение размеров ядер опухолевых клеток. Указанные показатели целесообразно использовать врачами-патологоанатомами при определении степени злокачественности опухоли.
2. В слизистой оболочке желудка, прилегающей к узлу аденокарциномы кишечного типа, выявлены фоновые патологические процессы – эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия, атрофия, что указывает на возможную диагностическую значимость данных морфологических изменений при рутинной диагностике биопсийного и операционного материала.
3. При раке желудка кишечного типа в слизистой оболочке желудка, прилежащей к опухоли, выявлены случаи дисплазии низкой степени, локализованной в области линии резекции, что указывает на необходимость учета данного факта при определении хирургической линии резекции.
4. При количественной оценке экспрессии иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 установили, что имеется выраженная тенденция к усилению экспрессии при нарастании тяжести неопластического процесса, указанные маркеры могут быть использованы в патологоанатомической практике для проведения дифференциальной диагностики дисплазий низкой, высокой степени и аденокарцином кишечного типа G1.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук и учёной степени доктора наук.

1. Шушвал М.С., Волкова Л.В. Исследование структуры предопухолевых процессов и карцином желудка по материалу гастробиоптатов, резекций и гастрэктомий желудка у пациентов Калининградской области // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 2. С. 115–124.
2. Шушвал М.С., Волкова Л.В., Ныжник Л.М., Мусатов А.А. Предопухолевые и интраэпителиальные неопластические процессы при развитии карцином желудка // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4. С. 147-168. DOI;10.17513/spno29086.
3. Шушвал М.С., Волкова Л.В., Ныжник Л.М., Мусатов А.А. Исследование особенностей центральных и периферических отделов карцином желудка // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №4. С. 11-15. DOI: 10.24411/2075–4094–2020-16660.
4. Волкова Л.В., Шушвал М.С. Морфологическая характеристика диспластических процессов в слизистой оболочке, прилежащей к опухоли, при раке желудка кишечного типа // Клиническая и экспериментальная морфология. Том 10. № 3. 2021. DOI: 10.31088/СЕМ2021.10.3.47–54.

Другие публикации

1. Шушвал М.С., Волкова Л.В. Клинико – морфологическая характеристика патологии желудка по материалу гастробиоптатов в Калининградской области // В книге: Морфологические науки – фундаментальная основа медицины. Материалы II Международной морфологической научно–практической конкурс–конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. А. Самотейкина: Новосибирский государственный медицинский университет. 2017. С. 262–263.
2. Шушвал М.С., Пилецкая Э.В., Шушвал Т.О. Исследование эпителиальной неоплазии желудка по материалам эндоскопических подслизистых диссекций // В книге: Материалы III Международной морфологической научно–практической конкурс–конференции студентов и молодых ученых "Морфологические науки – фундаментальная основа медицины". Тезисы докладов III международной морфологической научно–практической конкурс–конференции студентов и молодых ученых Новосибирского государственного медицинского университета, посвященной 100–летию профессора Т.Д. Никитиной. Новосибирск. 2018. С. 241–243.

3. Шушвал М.С., Волкова Л.В., Пилецкая Э.В. Патоморфология злокачественных новообразований желудка в Калининградской области // в сборнике: Актуальные вопросы патологоанатомической практики. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2018. С. 90–92.
4. Shushval M.S., Volkova L.V., Pyletskaaya E. Precancerous lesions and carcinoma of the stomach in endoscopic submucosal dissection specimens // *Virchows Archiv–European Journal of Pathology*. 2018. Т. 473. № S1. С. S235. DOI:10.1007/s00428–018–2422–1.
5. Shushval M., Volkova L., Antishina A., Nyzhnik L., Abdujabborov K. Precancerous and background processes in carcinomas of the stomach // *Virchows Archiv–European Journal of Pathology*. 2019. Т. 475. № S1. С. S279. DOI: 10.1007/s00428–019–02631–8.
6. Shushval M.S., Volkova L.V., Lyashenko G., Nyzhnik L., Antishina A., Musatov A. et al. Nosologic structure of gastric pathology in case of endoscopic mucosal resections // *Virchows Archiv–European Journal of Pathology*. 2019. Т. 475. № S1. С. DOI: 10.1007/s00428–019–02631–8.
7. M. Shushval, L. Volkova, G. Lyashenko, L. Nyzhnik, A. Musatov, K. Abdujabborov. The background and precancerous processes in the gastric mucosa outside of the tumor node // *Virchows Archiv–European Journal of Pathology*. 2020. Т. 477. № S1–S390. DOI: 10.1007/s00428–020–02938–x.
8. M. Shushval, L. Volkova, G. Lyashenko, L. Nyzhnik, A. Musatov, K. Abdujabborov. Histo– and cytoarchitectonic of the central and peripheral compartments of gastric cancer // *Virchows Archiv–European Journal of Pathology*. 2020. Т. 477. № S1–S390. DOI:10.1007/s00428–020–02938–x.
9. Stephen R. Knight, Catherine A. Shaw, Riinu Pius et al. (Shushval M.S.). Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries // *Lancet Oncol*. 2021, 1–1. DOI: 10.1016/S0140–6736(21)00001–5.

Список сокращений:

РЖ–рак желудка

АК–аденокарцинома

КМ–кишечная метаплазия

НР–*Helicobacter pylori*

ГЭ–гиперплазия эпителия

ХГ–хронический гастрит

СОЖ–слизистая оболочка желудка

OLGA–Operative Linkfor Gastritis Assessment

ЭДПО–эндоскопическая диссекция подслизистой оболочки

ЭРСО–эндоскопическая резекция слизистой оболочки