

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-78-84

Эндоскопические и морфологические факторы прогноза течения раннего рака желудка

Михалёва Л. М.^{1,2}, Фёдоров Е. Д.^{2,3}, Бирюков А. Е.^{1,2}¹ ФГБНУ «НИИ морфологии человека», 117418, Москва, Россия² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы», 119415, Москва, Россия³ ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, Россия

Endoscopic and morphological prognostic factors of early gastric cancer

L. M. Mikhaleva^{1,2}, E. D. Fedorov^{2,3}, A. E. Birukov^{1,2}¹ Research Institute of Human Morphology, 117418, Moscow, Russia² City Clinical Hospital № 31 of Moscow Health Department», 119415, Moscow, Russia³ FSBEI HPE RNSMU. N. I. Pirogov, 117997, Moscow, Russia

Для цитирования: Михалёва Л. М., Фёдоров Е. Д., Бирюков А. Е. Эндоскопические и морфологические факторы прогноза течения раннего рака желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;164(4): 78–84. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-78-84

For citation: Mikhaleva L. M., Fedorov E. D., Birukov A. E. Endoscopic and morphological prognostic factors of early gastric cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;164(4): 78–84. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-78-84

✉ Corresponding author:

Михалёва

Людмила Михайловна

Ludmila M. Mikhaleva

Scopus ID: 6701472396

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

0003-2052-914X

mikhalevalm@yandex.ru**Михалёва Людмила Михайловна**, д.м.н., директор НИИ морфологии человека, профессор, заведующая лабораторией клинической морфологии; заведующая патологоанатомическим отделением**Фёдоров Евгений Дмитриевич**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии**Бирюков Андрей Евгеньевич**, к.м.н., врач-патологоанатомLiudmila M. Mikhaleva, Director of Research Institute of Human Morphology, Head of Laboratory of Clinical morphology; Head of the Pathology Department, Professor; MD; Scopus ID: 6701472396, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2052-914X>Evgeniy D. Fedorov, Chief Researcher of the Scientific Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy; Clinical Head of the Endoscopic Surgery Department, Professor, MD; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6036-7061>Andrey E. Birukov, Cand. Sci. Med., pathologist; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Резюме

Приведены современные данные об эндоскопических и морфологических факторах прогноза течения раннего рака желудка (макроскопический тип опухоли, ее размер и наличие либо отсутствие изъязвления, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, иммунофенотип, глубина инвазии, наличие раковых эмболов в просвете лимфатических и кровеносных сосудов), а также показания к проведению и критерии эффективности эндоскопических операционных методов лечения раннего рака желудка, рекомендации по дальнейшей тактике ведения пациентов.

Ключевые слова: ранний рак желудка, прогноз, лечение, онкология, эндоскопия, патологическая анатомия

Summary

Modern data on endoscopic and morphological factors for the prognosis of early gastric cancer (macroscopic type of tumor, its size and the presence or absence of ulceration, histological type and degree of differentiation of the tumor, immunophenotype, depth of invasion, the presence of cancer emboli in the lumen of lymphatic and blood vessels) are given. The indications for performance and criteria for the effectiveness of endoscopic surgical methods for treating early gastric cancer, recommendations for further patient management tactics are given.

Keywords: early gastric cancer, early gastric cancer, prognosis, treatment, oncology, endoscopy, pathological anatomy

Традиционно под ранним раком желудка (РРЖ) понимают инвазивную карциному, ограниченную слизистой оболочкой и/или слизистой оболочкой и подслизистой основой, независимо от вовлечения регионарных лимфатических узлов [1–4].

Особое клиническое значение РРЖ имеет в силу низких показателей лимфогенного метастазирования и рецидивов. По данным разных авторов частота регионарного метастазирования варьируется от 0–7% при T1a стадии до 15–20% при T1b стадии, что играет первостепенную роль в прогнозе заболевания [6–8]. Частота развития рецидивов при РРЖ после хирургического лечения значительно ниже, чем при более распространенных формах и составляет от 0,3 до 7,5% [6].

Лимфогенные метастазы в соответствии с 6 изданием Интернационального союза против рака делятся на 3 группы в зависимости от размеров: метастазы из отдельных опухолевых клеток (до 0,2мм), микрометастазы (0,2–2мм) и макрометастазы (>2мм). Понятно, что для патологоанатомической диагностики первых двух типов важно помимо рутинных гистологических и гистохимических окрасок использовать и иммуногистохимическое исследование. Доля микрометастазов в лимфатических узлах достигает 40% [6]. При патологоанатомическом исследовании также крайне важно выявлять наличие или отсутствие раковых эмболов в просвете кровеносных и лимфатических сосудов, однако отсутствие таких находок вовсе не говорит о том, что нет метастазов в регионарных лимфатических узлах. Так, у 45% пациентов с РРЖ и подтвержденными метастазами в регионарных лимфатических узлах лимфоваскулярная инвазия не диагностируется [6]. Подавляющее большинство лимфогенных метастазов обнаруживают в перигастральных лимфатических узлах (более 90%) [8].

Однако, несмотря на расширение современных клинико-диагностических возможностей, диагностика РРЖ оставляет желать лучшего (табл. № 1). Так, около 2/3 случаев заболеваемости РЖ в России диагностируют на III–IV стадиях, когда лечение уже малоэффективно. Выявление РЖ на I стадии заболевания составляет всего около 10% [9,10]. Для оптимизации диагностики РРЖ требуются скрининговые программы с диспансеризацией пациентов, имеющих предраковые состояния и заболевания [7].

Диагностика РРЖ дает возможность использовать в качестве лечения органосохраняющие эндоскопические операции что позволяет значительно снизить показатели инвалидизации и улучшить качество жизни пациентов. В связи с постоянным расширением практики применения эндоскопических методов лечения – эндоскопической резекции слизистой оболочки (ЭРСО) и эндоскопической диссекции подслизистой основы (ЭДПО) – чрезвычайно актуальным является вопрос об эффективности проведенного лечения, которую принято сравнивать с результатами традиционных

хирургических методов лечения (гастрэктомия, резекция желудка). А значит, требуется уточнение критериев к проведению ЭРСО/ЭДПО, включающих прогностические факторы риска метастазирования.

Наиболее значимыми маркерами, определяющими биологическое «поведение» РРЖ, являются макроскопический тип опухоли, ее размер, наличие либо отсутствие изъязвления, гистологический тип и степень дифференцировки, иммунофенотип, глубина инвазии, наличие раковых эмболов в просвете лимфатических и кровеносных сосудов.

Таким образом, понятие «ранний рак желудка» претерпевает изменение от сугубо морфологического подхода в сторону клинико-морфологического, когда важнейшим критерием становится эффективность выполненной эндоскопической операции.

С целью классификации опухолевых поражений желудка группой экспертов в 2002 г. в Париже принята эндоскопическая классификация, согласно которой к поверхностным опухолевым поражениям желудка относят эпителиальные образования с предраковыми изменениями и/или раком или с подозрением на таковые, ограниченные слизистой оболочкой или подслизистой основой [11]. Для данной группы поражений желудка был выделен дополнительный тип «0», внутри которого выделяют 3 подтипа:

- 0-I полиповидный/выступающий (0-Ip – на ножке, 0-Is – на широком основании),
- 0-II неполиповидный/плоский (0-IIa – плоско-приподнятый, 0-IIb – абсолютно плоский, 0-IIc – плоско-углубленный без изъязвления),
- 0-III – изъязвленный.

Кроме того, согласно Парижской классификации возможно сочетание двух макроскопических подтипов в одной опухоли.

Выделение макроскопических подтипов РРЖ важно в связи с возможностью косвенно судить о глубине инвазии опухоли [11–14]. Так, наибольшим риском инвазивного роста РРЖ в подслизистую основу стенки желудка (ПО СЖ) обладают сочетанные макроскопические подтипы 0-IIa+IIc (в 65% случаев), 0-IIc+IIa (в 47% случаев) и 0-IIc+III (в 40% случаев), а среди несочетанных – 0-Ia (в 57% случаев).

Гистологическая классификация РРЖ включает в себя классификацию по Laugen (1965) и классификацию ВОЗ 2010 [1,15,16]. Классификация по Laugen включает в себя 3 типа РЖ: кишечный (встречается в 54% случаев, развитие через ряд последовательных этапов от атрофического гастрита с кишечной метаплазией к дисплазии и РЖ), диффузный (встречается в 32% случаев, генетически обусловленный) и смешанный (встречается в 15% случаев). Классификация ВОЗ к РЖ относит 5 типов аденокарцином: папиллярная, тубулярная, муцинозная, низкодифференцированная (включая

I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	Не известно
~10%	~20%	~25%	~40%	~5%

Таблица № 1.
Выявляемость РЖ по клиническим стадиям

Таблица № 2.
Классификация рака желудка по иммунофенотипу

Иммунофенотип рака желудка	Желудочный тип	Кишечный тип	Смешанный тип	Неклассифицируемый тип
Панель антител	Muc5AC (+) CD10 (-) Muc2 (-)	Muc5AC (-) CD10 (+) Muc2 (+)	Muc5AC (+) CD10 (+) Muc2 (+)	Muc5AC (-) CD10 (-) Muc2 (-)

перстневидноклеточный рак и другие варианты) и смешанноклеточная аденокарцинома, а также редкие типы.

Выделение гистологического типа РРЖ имеет важное значение для определения прогноза заболевания [17,18]. Тубулярная аденокарцинома обладает наиболее благоприятным прогнозом (инвазия в ПО СЖ отмечается в 44%, а пятилетняя выживаемость 97%); папиллярная аденокарцинома характеризуется более частой инвазией в ПО СЖ (в 64%) и пятилетней выживаемостью 80,5%, а в 18,3% наблюдений – уже с диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах.

Перстневидноклеточный рак, несмотря на общепринятое мнение о высокой его злокачественности, при отсутствии инвазии в ПО СЖ (в стадии pT1a) характеризуется минимальными показателями регионарного метастазирования (около 1,5%), однако при более глубокой инвазии прогноз резко ухудшается. Муцинозная аденокарцинома встречается в РРЖ крайне резко, и, по мнению одних авторов, служит противопоказанием для проведения ЭРСО/ЭДПО [19], а по мнению других – следует учитывать и другие факторы прогноза поведения РРЖ [20,21].

Крайне важно при патологоанатомическом исследовании РРЖ выделять смешанноклеточные типы опухоли, так как они обладают худшим прогнозом по сравнению с входящими в нее типами в виду более высоких показателей лимфо-васкулярной инвазии и частоты рецидивов [22,23].

При определении гистологического типа опухоли для тубулярной и папиллярной аденокарцином необходимо указывать степень их дифференцировки. Для остальных аденокарцином дифференцировка не проводится. Всего выделяют 3 степени дифференцировки: высоко-, умеренно- и низкодифференцированные. Так же, как и в случае со смешанноклеточным гистологическим типом, наличие в РРЖ участков высоко- и низкодифференцированного строения ухудшает прогноз заболевания [23] и требует отображения в патологоанатомическом заключении.

Важным моментом в практике врача-патологоанатома является диагностика тяжелой дисплазии (high-grade) желудка; в настоящее время имеются различия в морфологических подходах в диагностике РРЖ в европейской и японской школах (если в европейских странах поражение могут трактовать еще как тяжелую дисплазию, то в Японии – уже как аденокарциному [5, 24]). Учитывая имеющиеся трудности в проведении патологоанатомической дифференциальной диагностики между тяжелой дисплазией и высокодифференцированной тубулярной аденокарциномой, рекомендуется применять методы лечения тяжелой дисплазии те же, что и при РРЖ [11].

В настоящее время возможности иммуногистохимического исследования также позволяют классифицировать РЖ по фенотипу в зависимости от экспрессии муцинов (табл. № 2) [25,26].

Желудочный и кишечный иммунофенотипы дифференцированной аденокарциномы демонстрируют некоторые различия с точки зрения их биологического «поведения». В частности, хотя аденокарциномы желудочного иммунофенотипа обычно возникают как умереннодифференцированные раки, в ходе канцерогенеза часто трансформируются в перстневидноклеточный рак или низкодифференцированную аденокарциному [27,28] и, таким образом, отличаются от других дифференцированных аденокарцином по признаку их повышенного злокачественного потенциала в начальной фазе инвазии и метастазирования [27,28]. Хотя другие исследователи [29] не обнаружили значимых отличий между различными подтипами РЖ на основании лимфатической или венозной инвазии и метастазов в лимфатические узлы. В случаях недифференцированного РРЖ клиничко-морфологических различий между желудочным и кишечным иммунофенотипами не обнаружено [27]. Тем не менее, недифференцированные опухоли желудочного типа демонстрируют различные паттерны роста по сравнению с опухолями, имеющими кишечный фенотип [30].

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к муцинам, рядом авторов показана их прогностическая значимость. В частности, муцин-1 – мембранный полипептид, в опухолях может функционировать как молекула адгезии, облегчающая высвобождение клеток из опухолевых комплексов; показана связь между Muc1—позитивными раковыми клетками желудка и глубиной инвазии, лимфоваскулярной инвазией, регионарными метастазами [21,32,33,34]. Взаимосвязи между TNM и характером экспрессии муцин-2, а также показателями 5-и летней выживаемости пациентов не выявлены [34,35]. Муцин-5АС – секретируемый муцин фовеолярного эпителия желудка, часть исследователей считают, что муцин-5АС подавляет высвобождение опухолевых клеток, снижая инвазию и метастазирование рака желудка, в связи с чем отмечена корреляция между снижением экспрессии муцина-5АС с глубиной инвазии и метастазами в лимфатических узлах. Известно, что снижение экспрессии муцин-5АС относится к плохим прогностическим признакам [33,34,36].

Согласно TNM-классификации злокачественных опухолей (8 издание) к РРЖ относятся [37]:

- Tis – карцинома in situ (интраэпителиальная опухоль без инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки, тяжелая дисплазия)

Характеристика раннего рака желудка	балл
Размер опухоли более 3см	1
Инвазия опухоли в подслизистый слой более 500мкм	1
Раковые эмболы в лимфатических сосудах	3
Раковые эмболы в кровеносных сосудах	1
Положительный вертикальный край резекции опухоли	1

Таблица № 3.
Бальная система оценки риска регионарного метастазирования РРЖ «eCuga»

- T1 – опухоль врастает в собственную пластинку слизистой оболочки или мышечную пластинку слизистой оболочки, или врастает в подслизистую основу
- T1a – опухоль врастает в собственную пластинку слизистой оболочки или в мышечную пластинку слизистой оболочки
- T1b – опухоль врастает в подслизистую основу*
- Аденокарцинома дифференцированного типа с изъязвлением, в стадии pT1a, размером ≤3см (расширенное показание);
- Аденокарцинома недифференцированного типа в стадии pT1a, размером ≤2см (расширенное показание);
- Аденокарцинома дифференцированного типа в стадии pT1b (pT1b1/SM1, глубина ≤500 мкм) и размер ≤3 см (расширенно показание).

Размер РРЖ все больше перестает играть ключевую роль при выборе лечения методом ЭРСО/ЭДПО – особенно при росте опухоли в пределах слизистой оболочки и возможности удаления опухоли единым блоком (риск регионарного метастазирования неизъязвленной формы РРЖ размером до 3см и более одинаков [39]).

Таким образом, РРЖ в зависимости от приведенных характеристик обладает различным прогнозом, что следует учитывать при выборе тактики лечения. Суммировать данные критерии для прогноза риска метастазирования РРЖ в регионарные лимфатические узлы предложено коллективом японских исследователей [40], которые для оценки указанных рисков разработали бальную систему оценки «eCuga» (таблица № 3). В основе системы eCuga лежит оценка пяти клинико-морфологических факторов: размер опухоли более 3,0см; положительный вертикальный край резекции; наличие лимфатической и кровеносной инвазии; глубина инвазии опухоли в ПО СЖ более 500 мкм. Верификацию кровеносных и лимфатических сосудов следует проводить при патологоанатомическом исследовании при помощи дополнительного иммуногистохимического исследования с антителами к D2–40, CD34. Риск регионарного метастазирования РРЖ, удаленного методами ЭРСО/ЭДПО, в зависимости от суммы баллов, трактуется как низкий (0–1 балл), умеренный (2–4 балла) и высокий риск (5–7 баллов). Рекомендуется применять систему «eCuga» для дифференцированных гистологических типов РРЖ.

Показания к проведению эндоскопических методов лечения (ЭРСО/ЭДПО) РРЖ совершенствуются и уточняются по мере накопления опыта их проведения.

Согласно данным Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) [39] показаниями к применению ЭРСО/ЭДПО служат:

- Карцинома in situ (дисплазия) независимо от размера;
- Аденокарцинома дифференцированного типа, без изъязвления, в стадии pT1a (абсолютное показание при размере РРЖ ≤2 см, расширенное показание при размере РРЖ >2см);

При этом ESGE выполненную эндоскопическую резекцию РРЖ предлагает считать недостаточной и рекомендует переход на этап традиционных хирургических методов лечения в случаях: наличия лимфоваскулярной инвазии; глубины инвазии более pT1b1/SM1 (> 500 мкм); положительного вертикального края резекции; изъязвления в РРЖ размером >3см или изъязвления в РРЖ любого размера с подслизистой инвазией.

Если РРЖ, имеющий характеристики абсолютного и расширенного показаний к проведению эндоскопической резекции, имеет положительный горизонтальный край резекции или резекция РРЖ выполнена не единым блоком, рекомендуется повторное эндоскопическое, но не хирургическое лечение и эндоскопическое наблюдение.

После проведенного эндоскопического лечения РРЖ ESGE рекомендует плановое наблюдение пациентов с проведением эндоскопического исследования через 3–6 месяцев, а затем ежегодно. Если эндоскопическое лечение РРЖ проводилось по расширенным показаниям, следует провести дополнительно КТ брюшной полости.

Согласно же данным Японского общества гастроинтестинальной эндоскопии в сотрудничестве с Японской ассоциацией рака желудка [41] абсолютными показаниями к применению ЭРСО/ЭДПО служат: дифференцированная аденокарцинома размером <2 см в стадии pT1a без изъязвления; при удалении опухоли единым блоком, отсутствии лимфо-васкулярной инвазии и отрицательном крае резекции эндоскопическая операция считается успешной.

Расширенными показаниями для лечения РРЖ методами ЭРСО/ЭДПО служат:

- размер РРЖ ≥2 см, дифференцированный гистологический тип в стадии pT1a и без изъязвления;
- размер РРЖ <3 см, дифференцированный гистологический тип в стадии pT1a с изъязвлением (может присутствовать недифференцированный компонент);
- размер РРЖ <2 см, недифференцированный гистологический тип в стадии pT1a без изъязвления;

* Японская классификация предлагает оценивать глубину инвазии опухоли в подслизистую основу [38]: до 500 мкм (T1b1/SM1), до 1000мкм (T1b2/SM2), до мышечного слоя (T1b3/SM3).

Рисунок 1.
Алгоритм патологоанатомического исследования раннего рака желудка



- размер РРЖ <3 см, дифференцированный гистологический тип в стадии pT1b1/SM1.
- инвазия в пределах слизистой оболочки (включая рак in situ; T1a);
- аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки;
- по Парижской классификации 0-I, 0-IIa и 0-IIb типы опухоли размером до 2 см без изъязвления;
- отсутствие клинически определяемых (эндоУЗИ, РКТ) метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- отсутствие лимфоваскулярной инвазии.

Особое место в рекомендациях Японских исследователей занимают РРЖ смешанноклеточного гистологического типа (дифференцированный рак с недифференцированными участками), показания для эндоскопической резекции которого нуждаются в доработке. Например, эндоскопическая резекция РРЖ считается недостаточной и требуется переход на этап традиционных хирургических методов при:

- размерах опухоли ≥2 см в стадии pT1a без изъязвления, дифференцированного гистологического типа, если недифференцированный компонент превышает 2 см;
- размерах опухоли <3 см, дифференцированный гистологический тип в стадии pT1b1/SM1, если в подслизисто-инвазивной части поражения присутствуют недифференцированный компонент.

Если эндоскопическая резекция РРЖ проводилась по абсолютным показаниям, рекомендуется последующее наблюдение с эндоскопическим исследованием один или два раза в год после лечебной резекции; если резекция РРЖ проводилась по расширенным показаниям, помимо эндоскопического исследования проводят также УЗИ или компьютерную томографию для поиска метастазов с интервалом в 6–12 месяцев.

В рекомендациях Ассоциации онкологов России [42] критерии отбора пациентов с РРЖ для проведения ЭРСО/ЭДПО следующие:

При обнаружении инвазии опухоли в ПО СЖ, положительном крае резекции, выявлении низкодифференцированных форм или наличии лимфовенозной инвазии показан переход на второй этап хирургического лечения.

С целью оптимизации диагностики операционного эндоскопического материала после проведения ЭРСО/ЭДПО нами разработан алгоритм патологоанатомического исследования РРЖ (рис. 1), в котором помимо рутинных методов окраски (гематоксилином и эозином, комбинированной ШИК-реакцией в сочетании с альциановым синим) для уточнения гистогенеза и степени распространения опухоли, достоверной верификации кровеносных и лимфатических сосудов с опухолевыми эмболами, оценке краев резекции используется иммуногистохимическое исследование с предложенной панелью антител [3].

Таким образом, для оценки эффективности проведенного эндоскопического лечения РРЖ важное значение приобретает междисциплинарный подход с клинико-морфологической комплексной оценкой удаленной злокачественной опухоли желудка.

Литература | References

1. Fred T. Bosman, Fatima Carneiro, Ralph H. Hruban, Neil D. Theise WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th Edition. Lyon, 2010.
2. Михалева Л. М., Бирюков А.Е., Плахов Р. В. Алгоритм клинично-морфологической диагностики раннего рака желудка. Клиническая и экспериментальная морфология. 2015. – № 1 (13). – с. 19–23.
Mihaleva L. M., Birjukov A.E., Plahov R. V. The algorithm of clinical and morphological diagnosis of early gastric cancer. Clinical and Experimental Morphology. 2015; 1(13):19–23.
3. Михалева Л. М., Бирюков А.Е., Плахов Р. В. Современный клинично-морфологический подход к раннему раку желудка. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2014. – № 4. – с. 35–41.
Mihaleva L. M., Birjukov A.E., Plahov R. V. Modern clinical and morphological approach to early gastric cancer. I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2014; 4:35–41.
4. Bing Hu, Nassim El Hajj, Scott Sittler, Nancy Lammert, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol. 2012 Sep; 3(3): 251–261.
5. Hoon Jai Chun. Diagnosis of gastric epithelial neoplasia: Dilemma for Korean pathologists. World J Gastroenterol 2011 June 7; 17(21): 2602–2610.
6. Min Jung Jo, Ji Yeon Park, Joon Seon Song, Myeong-Cherl Kook et al. Biopathologic features and clinical significance of micrometastasis in the lymph node of early gastric cancer. World J Gastroenterol. 2015; 21(2): 667–674.
7. Everett S. M., Axon A. T. Early gastric cancer in Europe Gut. 1997 Aug; 41(2):142–50.
8. Левицкий А. В. Особенности распространения, лимфогенного метастазирования и результаты хирургического лечения больных ранним раком желудка: дис. ... к.м.н. М., 2009. –173с.
Levickij A. V. Osobennosti rasprostraneniya, limfogenogo metastazirovaniya i rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya bol'ny'kh rannim rakom zheludka. Kand, Diss. [Features of distribution, lymphatic metastasis and the results of surgical treatment of patients with early gastric cancer. Kand, Diss.]. Moscow, 2009. 173 p.
9. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. П. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России. – 2015. – илл. – 250 с.
Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. P. Zlokachestvenny'e novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality)]. Moscow, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2015. 250 p.
10. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2018. – илл. – 250 с.
Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. P. Zlokachestvenny'e novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2018. 250 p.
11. Lambert R. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest. Endosc. 2003; 58 (6 Suppl): S3–43.
12. Ohara Y., Toshikumi N., Matsueda K., Mouri H., et al. The superficial elevated and depressed lesion type is an independent factor associated with non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Surg Endosc. 2016; 30 (11): 4880–88.
13. Abe S., Oda I., Shimazu T., Kinjo T., et al. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer. Gastric Cancer. 2011; 14 (1): 35–40.
14. Nakamura T., Yao T., Kakeji Y., Anai H., et al. Depressed type of intramucosal differentiated-type gastric cancer has high cell proliferation and reduced apoptosis compared with the elevated type. Gastric Cancer. 2013 Jan; 16 (1): 94–9.
15. Neil A. Shepherd, Bryan F. Warren, Geraint T. Williams, et al. Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. 5th Edition. 2013.
16. Bing Hu, Nassim El Hajj, Scott Sittler, Nancy Lammert, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol. 2012 Sep; 3(3):251–261.
17. Fang C., Shi J., Sun Q., Gold J. S., et al. Risk factors of lymph node metastasis in early gastric carcinomas diagnosed by WHO criteria in 379 Chinese patients. J Dig Dis. 2016; 17 (8): 526–537.
18. Lee J. H., Choi I. J., Kook M. C., Nam B. H., et al. Risk factors for lymph node metastasis in patients with early gastric cancer and signet ring cell histology. Br J Surg. 2010 May; 97 (5): 732–6.
19. Fang W. L., Wu C. W., Lo S. S., Chen J. H., et al. Mucin-producing gastric cancer: clinicopathological difference between signet ring cell carcinoma and mucinous carcinoma. Hepatogastroenterology. 2009 Jul-Aug; 56 (93): 1227–31.
20. Adachi Y., Yasuda K., Inomata M., Shiraishi N., et al. Clinicopathologic study of early-stage mucinous gastric carcinoma. Cancer. 2001 Feb 15; 91 (4): 698–703.
21. Caruso R. A. The histogenesis of mucinous adenocarcinoma of the stomach from observations in early gastric cancer. Ann Diagn Pathol. 1999 Jun; 3 (3): 160–4.
22. Kim Y. H., Park J. H., Park C. K., Kim J. H., et al. Histologic purity of signet ring cell carcinoma is a favorable risk factor for lymph node metastasis in poorly cohesive, submucosa-invasive early gastric carcinoma. Gastric Cancer. 2017 Jul; 20 (4): 583–590. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0645-x>
23. Pyo J. H., Lee H., Min B. H., Lee J. H., et al. Early gastric cancer with a mixed-type Lauren classification is more aggressive and exhibits greater lymph node metastasis. J Gastroenterol. 2017; 52 (5): 594–601.
24. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. Lancet 1997;349:1725–1729.
25. Tsutomu Namikawa, Kazuhiro Hanazaki. Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma World J Gastroenterol. 2010 Oct 7; 16(37): 4634–4639.
26. Dae Hwan Kim, Nari Shin, Gwang Ha Kim, Geum Am Song, et al. Mucin Expression in Gastric Cancer: Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2018. 250 p.

- Reappraisal of Its Clinicopathologic and Prognostic Significance. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: August 2013, Vol. 137, No. 8, pp. 1047–1053.
27. Koseki K, Takizawa T, Koike M, Ito M, et al. Distinction of differentiated type early gastric carcinoma with gastric type mucin expression. *Cancer*. 2000;89:724–732.
 28. Tsuji N, Ishiguro S, Mano M, Kasugai T, et al. Time trends for small gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*. 2000;3:123–127.
 29. Kabashima A, Yao T, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Relationship between biologic behavior and phenotypic expression in intramucosal gastric carcinomas. *Hum Pathol*. 2002;33:80–86.
 30. Kabashima A, Yao T, Maehara Y, Tsuneyoshi M. Relationship between biological behavior and phenotypic expression in undifferentiated-type gastric carcinomas. *Gastric Cancer*. 2005;8:220–227.
 31. Xiao-Tong Wang, Fan-Biao Kong, Wei Mai, Lei Li, et al. MUC1 Immunohistochemical Expression as a Prognostic Factor in Gastric Cancer: Meta-Analysis. Volume 2016, Article ID9421571, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9421571>
 32. Y. Tamura, M. Higashi, S. Kitamoto et al., “MUC4 and MUC1 expression in adenocarcinoma of the stomach correlates with vessel invasion and lymph node metastasis: an immunohistochemical study of early gastric cancer,” *PLoS ONE*, vol. 7, no. 11, Article ID e49251, 2012.
 33. J. Y. Wang, C. T. Chang, J. S. Hsieh et al., “Role of MUC1 and MUC5AC expressions as prognostic indicators in gastric carcinomas,” *Journal of Surgical Oncology*, vol. 83, no. 4, pp. 253–260, 2003.
 34. J. Pinto-de-Sousa, L. David, C. A. Reis et al., “Mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 expression in the evaluation of differentiation and clinico-biological behaviour of gastric carcinoma,” *Virchows Archiv*, vol. 440, no. 3, pp. 304–310, 2002.
 35. Nalan Akyürek, GülenAkyol, AyşeDursun, DenizYamaç, et al. Expression of MUC1 and MUC2 Mucins in Gastric Carcinomas: Their Relationship with Clinicopathologic Parameters and Prognosis Pathology – Research and Practice. Volume 198, Issue 10, 2002, pp. 665–674.
 36. Chuan-Tao Zhang, Ke-Cheng He, Fei Pan, Yuan Li, et al. Prognostic value of Muc5AC in gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 28; 21(36): 10453–10460.
 37. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Дж. Д. Брайерли, М. К. Господарович, К. Виттекинд; пер. с англ. и научн. ред. Е. А. Дубовой, К. А. Павлова. 2-е издание на русском языке. – М.: Логосфера, 2018. – 344с.
James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind TNM: Klassifikacziya zlokachestvenny'kh opukholej [TNM: Classification of Malignant Tumors, 8th ed]. Moscow, Logosfera Publ, 2018. 344 p.
 38. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011 Jun; 14(2):101–12.
 39. Pedro Pimentel-Nunes, Mário Dinis-Ribeiro, Thierry Ponchon, Alessandro Repici, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–854.
 40. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, Kawata N, et al. A scoring system to stratify curability after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: “eCura system”. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:874–81.
 41. Hiroyuki Ono, Kenshi Yao, Mitsuhiro Fujishiro, Ichiro Oda, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Digestive Endoscopy*. 2016;28:3–15.
 42. Бесова Н. С., Бяхов М. Ю., Горбунова В. А., и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка. Ассоциация онкологов России. Москва, 2014.
Besova N. S., Byahov M. Yu., Gorbunova V. A. et al. Klinicheskie rekomendaczii po diagnostike i lecheniyu bol'ny'kh rakom zheludka [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with gastric cancer]. Assocziaczziya onkologov Rossii [Association of Oncologists of Russia]. Moscow, 2014.