

Морфологическая характеристика фоновых патологических процессов в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу, при раке желудка кишечного типа

Л.В. Волкова¹, М.С. Шушвал²

¹ ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

² ГБУЗ Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград, Россия

Резюме. *Введение.* Многие фундаментальные и практические проблемы, связанные с предопухолевыми изменениями в желудке, исследованы недостаточно, что указывает на актуальность их изучения как на этапах развития карцином, так и в слизистой оболочке, прилежащей к опухоли. Цель исследования – изучение частоты встречаемости, выраженности и взаимосвязей фоновых патологических процессов в слизистой оболочке желудка на разном расстоянии от опухолевого узла при карциномах желудка кишечного типа.

Материалы и методы. Исследован операционный материал 43 пациентов с карциномами желудка кишечного типа после гастрэктомии и резекций желудка (626 тканевых образцов) из опухолевого узла и прилегающей слизистой оболочки желудка на расстоянии от 1 см до линий резекции. Оценивали частоту встречаемости, степень выраженности и корреляционные взаимосвязи выявленных фоновых патологических процессов – гиперплазии эпителия, кишечной метаплазии, воспалительных и атрофических изменений.

Результаты. В слизистой оболочке, прилежащей к опухоли, выявлены гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия, воспалительные и атрофические изменения. При удалении от опухолевого узла обнаружено статистически значимое уменьшение числа случаев гиперплазии, кишечной метаплазии эпителия и атрофических изменений, снижение степени выраженности всех исследованных патологических процессов. Выявлены положительные корреляционные зависимости слабой и умеренной величины между параметрами, характеризующими патологические процессы на разном расстоянии от опухоли.

Заключение. Частота встречаемости и степень выраженности выявленных фоновых патологических процессов – гиперплазии эпителия, кишечной метаплазии, воспалительных и атрофических изменений, обнаруженных в слизистой оболочке при раке желудка кишечного типа, уменьшаются при удалении от опухолевого узла. Результаты корреляционного анализа демонстрируют возможность функциональной взаимосвязи таких процессов как эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия и атрофия, а также, по-видимому, их важную роль в желудочном канцерогенезе. Обнаружение этих изменений в материале, полученном из областей линий резекции, диктует необходимость дальнейшего изучения их клинического значения.

Ключевые слова: рак желудка, гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия, воспалительная инфильтрация, атрофия

Для корреспонденции: Лариса Владимировна Волкова. E-mail: volkova16@gmail.com

Для цитирования: Волкова Л.В., Шушвал М.С. Морфологическая характеристика выявленных фоновых патологических процессов в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу, при раке желудка кишечного типа. Клинический эксперимент. морфология. 2022;11(1):5–15. DOI: 10.31088/СЕМ2022.11.1.5-15.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 01.10.2021. Получена после рецензирования 08.11.2021. Принята в печать 16.12.2021.

Morphological characteristics of background pathological processes in the mucous membrane adjacent to the tumor in gastric cancer of the intestinal type

L.V. Volkova¹, M.S. Shushval²

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

² Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russia

Abstract. Introduction. Many fundamental and practical problems associated with pre-tumor changes in the stomach have not been sufficiently studied, which indicates the relevance of their study both at the stages of carcinoma development and in the mucous membrane adjacent to the tumor. The study aimed to detect the incidence, severity, and interconnections of background pathological processes in the gastric mucosa at different distances from the tumor node in gastric carcinomas of the intestinal type.

Materials and methods. The surgical material of 43 patients with gastric carcinomas of the intestinal type after gastrectomy and resection of the stomach (626 tissue samples) from the tumor node and adjacent gastric mucosa at a distance from 1 cm to the resection lines was investigated. We assessed the frequency of occurrence, severity, and correlation relationships of the background pathological processes, i.e., epithelial hyperplasia, intestinal metaplasia, and inflammatory and atrophic changes.

Results. In the mucous membrane adjacent to the tumor, we revealed epithelial hyperplasia, intestinal metaplasia, and inflammatory and atrophic changes. There was a significant decrease in the number of cases of hyperplasia and intestinal metaplasia of the epithelium at the distance from the tumor. Moreover, we detected a decrease in the severity of all studied pathological processes. Positive moderate correlations were revealed between the parameters characterizing pathological processes at different distances from the tumor.

Conclusion. The incidence and severity of background pathological processes, i.e., epithelial hyperplasia, intestinal metaplasia, and inflammatory and atrophic changes, detected in the mucous membrane in intestine type of gastric carcinoma decrease with distance from the tumor node. The results of the correlation analysis indicate the possibility of a functional relationship of such processes as epithelial hyperplasia, intestinal metaplasia and atrophy, as well as their important role in gastric carcinogenesis. The detection of these changes in the material obtained from the areas of the resection lines indicates the need for further study of their clinical significance.

Keywords: gastric cancer, epithelial hyperplasia, intestinal metaplasia, inflammatory infiltration, atrophy

Corresponding author: Larisa V. Volkova. E-mail: volkova16@gmail.com

For citation: Volkova L.V., Shushval M.S. Morphological characteristics of background pathological processes in the mucous membrane adjacent to the tumor in gastric cancer of the intestinal type. Clin. exp. morphology. 2022;11(1):5–15 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.1.5-15.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 01.10.2021. **Received in revised form** 08.11.2021. **Accepted** 16.12.2021.

Введение

В настоящее время общеизвестной концепцией, характеризующей этапы канцерогенеза в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и включающей фоновые и предраковые изменения при развитии рака кишечного типа, является каскад Коррея [1]. Схема развития указанных карцином включает основные этапы: инфицирование *Helicobacter pylori*; атрофический гастрит; кишечная метаплазия и дисплазия [2]. Риск развития рака желудка увеличивается при наличии фоновых и предраковых процессов, хронического гастрита, кишечной метаплазии, атрофии, полипов фундальных желез и гиперпластических полипов, следующим этапом прогрессирования являются интраэпителиальные неоплазии без признаков стромальной инвазии – дисплазия низкой (слабой) и высокой (тяжелой) степени [2–4]. Тем не менее многие вопросы, связанные с фоновыми, предраковыми и интраэпителиальными неопластическими изменениями в желудке, остаются недостаточно изучен-

ными. Так, до сих пор неясно, является ли метаплазия предшественницей рака желудка или это просто маркер высокого риска малигнизации. Механизмы развития полной и неполной кишечной метаплазии, их взаимосвязь и возможность взаимной трансформации, роль в развитии дисплазии и рака, клональность предопухольных изменений, роль стволовых клеток в развитии кишечной метаплазии, дисплазии и карцином желудка окончательно не установлены [4]. Морфофункциональные, молекулярные и генетические особенности так называемой слизистой оболочки желудка, прилегающей к опухоли, являются предметом ряда современных исследований [5–12]. 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 (NAT или gNAT, соответственно) [5]. Тем не менее имеются факты, подтверждающие уникальные характеристики NAT при различных типах

опухолей [5–12]. При изучении карциномы молочной железы в NAT выявлены такие молекулярные отличия от нормальной ткани как аллельный дисбаланс, длина теломер, транскриптомные и эпигенетические aberrации [6, 7]. 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 [8]. Транскриптомный анализ рака простаты [9], толстой кишки [10] 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 [8]. При изучении молекулярных характеристик gNAT желудка установлено, что прилегающая к опухоли слизистая оболочка отличается как от нормальной, так и от опухолевой ткани и представляет собой промежуточное состояние [5]. 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 исследование не только фоновых и предраковых процессов до момента малигнизации, но и патологических изменений в слизистой оболочке желудка на разном расстоянии от опухолевого узла. Цель исследования – изучение частоты встречаемости, выраженности и взаимосвязей фоновых патологических процессов в слизистой оболочке желудка на разном расстоянии от опухолевого узла при карциномах желудка кишечного типа.

Материалы и методы

Проведено исследование операционного материала 43 пациентов после гастрэктомий и резекций желудка, выполненных в областной клинической больнице Калининградской области в 2017–2019 годах. Биоматериал (626 тканевых образцов) исследован в патологоанатомическом отделении ОКБ и лаборатории иммуногистохимической, патологоанатомической и клинической диагностики БФУ им. И. Канта. Выборка состояла из 43 наблюдений (23 случая – мужчины, 20 – женщины) с аденокарциномами желудка кишечного типа (ICD-0-code: 8140/3) разной степени злокачественности (G1, G2 и G3). Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 61,5 до 68,3 года. Вырезку операционного материала проводили поэтапно: определяли максимальные границы опухоли, слизистую оболочку желудка на расстоянии 1 см и 2 см маркировали цветными клипсами, фиксировали на подложке в 10% забуференном растворе формалина в течение 24 часов, затем вырезали фрагменты опухоли и СОЖ на разном удалении от опухолевого узла. Тканевые образцы получали из следующих участков: 1) опухолевый узел; 2) СОЖ на расстоянии 1 см от опухолевого узла; 3) СОЖ на расстоянии 2 см от опухолевого узла; 4) СОЖ в области проксимальной линии резекции; 5) СОЖ в области дистальной линии резекции. Проводку и заливку в парафин выполняли по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим в сочетании с ШИК-реакцией, по Романовскому–Гимзе. Препараты изучали при помощи микроскопа Leica DMLB (Leica Microsystems, Германия), микрофотографии получали с использованием микроскопа Leica DM 1000 (Leica Microsystems, Германия). Для объективизации данных разработали алгоритм полуколичественного морфометрического исследования в виде специальной карты – схемы, учитывающей ряд параметров гисто- и цитоархитектоники слизистой оболочки желудка, выраженность фоновых патологических процессов – гиперплазии эпителия, кишечной метаплазии, воспалительной инфильтрации и атрофии. Оценка выполнялась с помощью балльной системы подсчета выраженности патологических изменений, варьирующей в интервале от 0 до 3 баллов. При отсутствии указанных фоновых процессов оценка соответствовала 0, а при их выявлении и в зависимости от степени выраженности оценивалась как 1, 2 или 3 балла при максимально выраженных изменениях. Указанные патологические процессы оценивали полуколичественно при изучении 10 полей зрения ($\times 400$) в слизистой оболочке желудка на разном расстоянии от опухолевого узла при карциномах желудка кишечного типа. При оценке гиперплазии учитывали изменения покровно-ямочного и фовеолярного эпителия, при кишечной метаплазии, выявленной в единичных железах, балльная оценка соответствовала 1 баллу, в 5–10 железах – 2 баллам, при диффузном поражении более 10 желез – 3 баллам. Выраженность воспалительного инфильтрата составляла 1–3 балла в зависимости от его плотности и распространения в собственную мышечную пластинку. Атрофические изменения оценивали с учетом количества патологически измененных желез: при атрофии, выявленной в единичных железах, оценка соответствовала 1 баллу, в 5–10 железах – 2 баллам, при диффузном поражении более 10 желез – 3 баллам.

Данные обрабатывали статистически с помощью программ IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США): использовали критерий оценки нормальности распределения Колмогорова–Смирнова, вычисляли значения Med – медианного значения данных, Q1 и Q3 – первого и третьего квартилей, соответственно. Достоверность различий определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни (N=43), критерия χ^2 по Пирсону, использовали методы корреляционного анализа. Учитывали статистически значимые линейные корреляционные зависи-

мости. При оценке гиперплазии учитывали изменения покровно-ямочного и фовеолярного эпителия, при кишечной метаплазии, выявленной в единичных железах, балльная оценка соответствовала 1 баллу, в 5–10 железах – 2 баллам, при диффузном поражении более 10 желез – 3 баллам.

мости между одноименными показателями (в случае одноименных корреляционных пар, то есть, например, между показателями «эпителиальная гиперплазия на расстоянии 1 см – эпителиальная гиперплазия на расстоянии 2 см» и т.д.) и разноименными показателями (в случае разноименных корреляционных пар, то есть, например, между показателями «эпителиальная гиперплазия на расстоянии 1 см – кишечная метаплазия на расстоянии 1 см» и т.д.) показатели отражали степень выраженности исследованных патологических процессов.

Результаты

Исследованная выборка состояла из аденокарцином кишечного типа (ICD-0-code: 8140/3) – всего 43 случая. В структуре исследованных карцином кишечного типа преобладали низкодифференцирован-

ные аденокарциномы (G3) – 20 пациентов (46,5%), умеренно дифференцированные аденокарциномы (G2) диагностированы в 18 случаях (41,8%), высокодифференцированные аденокарциномы (G1) выявлены у пяти пациентов (11,6%). Метастазы в регионарные лимфатические узлы имели место преимущественно при аденокарциномах G2 и G3, в 20 случаях (46,5%) диагностировано прорастание опухоли за серозную оболочку желудка. В СОЖ на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла, в области проксимальной и дистальной линий резекции выявлены следующие патологические процессы: гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия, воспалительная инфильтрация, нередко в сочетании с инфекцией *H. pylori*, атрофические изменения.

При эпителиальной гиперплазии (рис. 1 А) имеют место удлинение желудочных ямок, наличие широких

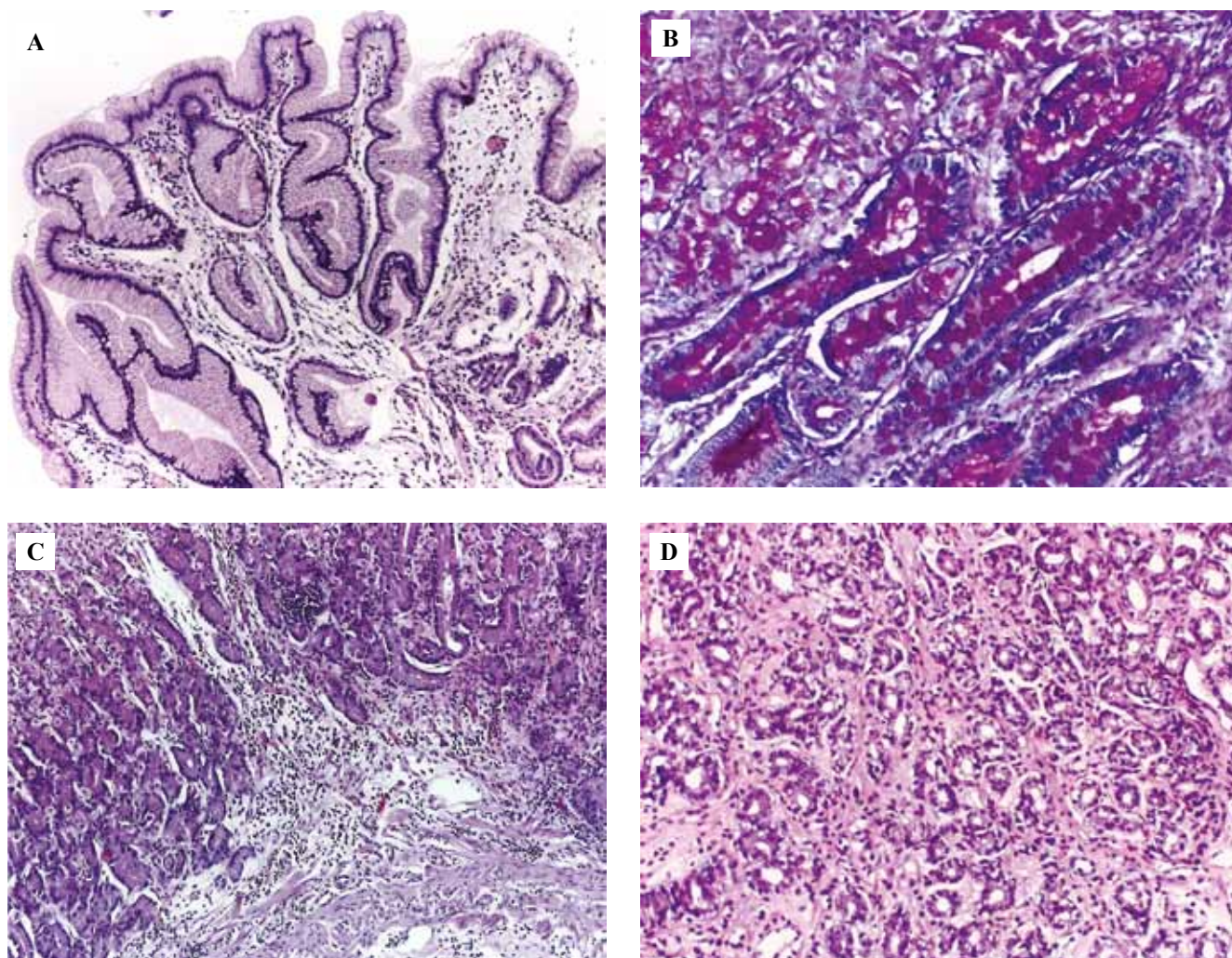


Рис. 1. Патологические процессы, выявленные в прилегающей СОЖ на расстоянии от опухоли.

А – эпителиальная гиперплазия, В – кишечная метаплазия, С – воспалительные изменения, D – атрофия.

Окраска гематоксилином и эозином (А, С, D), ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим (В).

А, С, D – $\times 100$, В – $\times 200$

Fig. 1. Pathological features identified in the adjacent gastric mucosa at a distance from the tumor.

A – epithelial hyperplasia, B – intestinal metaplasia, C – inflammatory changes, D – atrophy. H&E stain (A, C, D),

PAS reaction in combination with alcian blue (B). A, C, D – $\times 100$, B – $\times 200$

ветвистых валиков, клетки покровно-ямочного эпителия увеличены в размерах и содержат большое количество муцина. Кишечная метаплазия (рис. 1 В) характеризуется замещением эпителия желудка клетками кишечного типа, присутствием бокаловидных клеток в эпителии, в исследованных образцах преобладали очаговые слабо выраженные изменения. При воспалительном процессе в слизистой оболочке обнаруживается различное количество лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов и плазмочитов (рис. 1 С), характерных для хронического воспаления, в стадии обострения в инфильтрате присутствуют нейтрофильные гранулоциты. Атрофические изменения характеризуются истончением слизистой оболочки, уменьшением числа желез, изменением их формы и клеточного состава эпителия (рис. 1 D). Общее число наблюдений с выявленными патологическими процессами в прилегающей слизистой оболочке на разном расстоянии от опухолевого узла представлено на рисунке 2.

Установлено, что по мере удаления от опухолевого узла в слизистой оболочке желудка обнаруживается статистически значимое уменьшение количества таких патологических изменений как гиперплазия и метаплазия эпителия (табл. 1), снижение выраженности многих патологических процессов (табл. 2). Гиперплазия эпителия в СОЖ обнаружена в 36 случаях (83,7%) на расстоянии 1 см и в 31 наблюдении (72,1%) на расстоянии 2 см от опухолевого узла, в проксимальной и дистальной линии резекции 21 случая (48,8%) и 18 случаев (41,9%), соответственно. Кишечная метаплазия на расстоянии 1 см и 2 см от опухолевого узла выявлена в 30 (69,8%) и 15 случаях (34,9%), соответственно, в материале из проксимальной линии резекции – у 11 пациентов (25,6%), дистальной – у 10 (23,2%). В зоне кишечной метаплазии нередко обнаруживались дисрегенераторная перестройка эпителия и дисплазия желез низкой степени. Во всех случаях, как на расстоянии 1–2 см, так и по линиям резекции, имели место воспалительные изменения СОЖ. На расстоянии 1 см

от опухолевого узла преобладали признаки умеренного и выраженного воспалительного процесса, тогда как при удалении от опухоли на 2 см и больше указанные изменения менее выражены (табл. 2). Наличие *H. pylori* в образцах ткани на расстоянии 1 см и 2 см от первичного опухолевого узла выявлено в 39,5% случаев (17 наблюдений). Атрофические изменения в СОЖ имели место в 38 случаях (88,4%) на расстоянии 1 см от опухолевого узла, 36 случаях (83,7%) на расстоянии 2 см, в проксимальной и дистальной линии резекции они составили 20 случаев (46,5%) и 22 случая (51,2%), соответственно (рис. 2).

При оценке коррелируемости показателей степени выраженности различных патологических процессов в слизистой оболочке желудка при удалении от опухолевого узла аденокарциномы кишечного типа (N=43) выявлен ряд статистически значимых положительных корреляционных зависимостей (табл. 3), преимущественно слабой и умеренной величины ($0,3 < I r I < 0,65$) между одноименными (11) и разноименными показателями (36). Установлено, что число корреляционных связей с корреляционными парами, включающими одноименные показатели, распределилось следующим образом: гиперплазия эпителия (4), кишечная метаплазия (3), воспаление (2), атрофия (2). Корреляционные пары с разноименными параметрами включали такие показатели как гиперплазия эпителия (19), кишечная метаплазия (21), атрофия (24), воспаление (8). Положительные коэффициенты корреляции в случае корреляционных пар с одноименными показателями варьировали от 0,209 до 0,791, а коэффициенты, превышавшие +0,5, выявлены между такими показателями как эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия, воспалительная инфильтрация на разном расстоянии от опухоли. Корреляционные зависимости, характеризующие взаимосвязи между разноименными показателями, были статистически значимыми, при этом величины коэффициентов корреляции варьировали от +0,256 до +0,884.

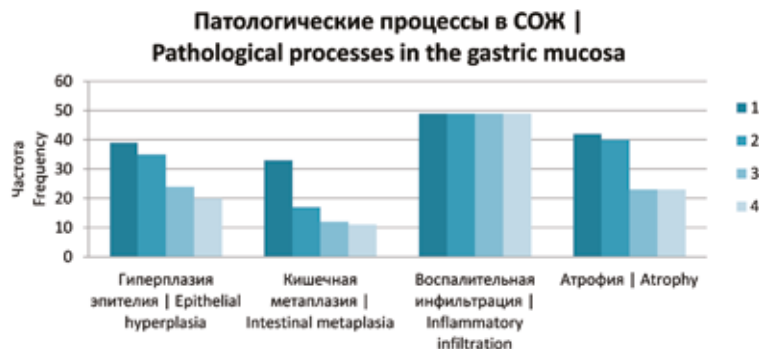


Рис. 2. Общее число наблюдений с патологическими процессами, выявленными в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла. Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла:

1 – 1 см, 2 – 2 см, 3 – проксимальная линия резекции, 4 – дистальная линия резекции

Fig. 2. The total number of cases with pathological alterations identified in the adjacent gastric mucosa at a distance from the tumor. Adjacent gastric mucosa at a distance from the tumor node:

1 – 1 cm, 2 – 2 cm, 3 – proximal line of resection, 4 – distal line of resection

**Изменение частоты встречаемости гиперплазии эпителия и кишечной метаплазии в СОЖ
на расстоянии от опухолевого узла |
Changes in the incidence of epithelial hyperplasia and intestinal metaplasia in the adjacent gastric mucosa
at a distance from the tumor node**

Сравниваемые процессы: N1–N2 Compared processes: N1–N2	Число случаев N 1 Number of cases N1	Число случаев N 2 Number of cases N2	Значения критерия χ^2 Pearson's χ^2 test	Уровень значимости p-value
Гиперплазия эпителия: 1–2 Epithelial hyperplasia: 1–2	36	31	1,08	–
Гиперплазия эпителия: 1–3 Epithelial hyperplasia: 1–3	36	21	10,1	0,000
Гиперплазия эпителия: 1–4 Epithelial hyperplasia: 1–4	36	18	24,1	0,000
Гиперплазия эпителия: 2–3 Epithelial hyperplasia: 2–3	31	21	4,86	0,05
Гиперплазия эпителия: 2–4 Epithelial hyperplasia: 2–4	31	18	6,83	0,001
Кишечная метаплазия: 1–2 Intestinal metaplasia: 1–2	30	15	21,2	0,000
Кишечная метаплазия: 1–3 Intestinal metaplasia: 1–3	30	11	15,3	0,000
Кишечная метаплазия: 1–4 Intestinal metaplasia: 1–4	30	10	16,9	0,000
Атрофия желез: 1–3 Atrophy of the glands: 1–3	38	20	15,3	0,000
Атрофия желез: 1–4 Atrophy of the glands: 1–4	38	22	12,4	0,000
Атрофия желез: 2–3 Atrophy of the glands: 2–3	36	20	11,5	0,000
Атрофия желез: 2–4 Atrophy of the glands: 2–4	36	22	8,94	0,000

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1 – 1 см, 2 – 2 см, 3 – проксимальная линия резекции, 4 – дистальная линия резекции. Критерий χ^2 по Пирсону, N=43

Adjacent gastric mucosa at a distance from the tumor node: 1 – 1 cm, 2 – 2 cm, 3 – proximal line of resection, 4 – distal line of resection. Pearson's χ^2 test, N=43

Таблица 2 | Table 2

**Изменение выраженности патологических процессов в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла |
Changes in the severity of pathological processes in the adjacent gastric mucosa at a distance from the tumor node**

Процесс Process	Med (Q1, Q3)	Различия N _x и N _y Differences N _x and N _y	Уровень значимости p-value
Гиперплазия эпителия: 1 Epithelial hyperplasia: 1	1 (0,75; 2)	–	–
Гиперплазия эпителия: 2 Epithelial hyperplasia: 2	1 (0; 1)	2–4	P<0,002
Гиперплазия эпителия: 3 Epithelial hyperplasia: 3	0 (0; 1)	1–3	P<0,006
Гиперплазия эпителия: 4 Epithelial hyperplasia: 4	1 (0; 1)	1–4	P<0,000
Кишечная метаплазия: 1 Intestinal metaplasia: 1	1 (0; 1,25)	–	–
Кишечная метаплазия: 2 Intestinal metaplasia: 2	0 (0; 1)	1–2	P<0,002
Кишечная метаплазия: 3 Intestinal metaplasia: 3	0 (0; 0)	1–3	P<0,000
Кишечная метаплазия: 4 Intestinal metaplasia: 4	0 (0; 1)	1–4	P<0,000
Воспаление: 1 Inflammation: 1	2 (1; 3)	–	–
Воспаление: 2 Inflammation: 2	2 (1; 2)	1–2	P<0,01
Воспаление: 3 Inflammation: 3	1 (0; 1)	1–3 2–3	P<0,000 P<0,000
Воспаление: 4 Inflammation: 4	1 (0; 1)	1–4 2–4	P<0,000 P<0,000
Атрофия: 1 Atrophy: 1	1 (1; 1)	–	–
Атрофия: 2 Atrophy: 2	1 (1; 1)	2–3	P<0,01
Атрофия: 3 Atrophy: 3	0 (0; 1)	1–3	P<0,000
Атрофия: 4 Atrophy: 4	1 (0; 1)	1–4 2–4	P<0,000 P<0,000

Значения указаны в формате Med (Q1,Q3), где Med – медианное значение данных, Q1 и Q3 – первый и третий квартили, соответственно. Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1 – 1 см, 2 – 2 см, 3 – проксимальная линия резекции, 4 – дистальная линия резекции. Достоверность различий определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни, N=43. Сравниваемые выборки N_x и N_y указаны в графе 3 таблицы

Values are given as Med (Q1, Q3), where Med is the median value, Q1 and Q3 are the first and third quartiles, respectively. Adjacent gastric mucosa at a distance from the tumor node: 1 – 1 cm, 2 – 2 cm, 3 – proximal line of resection, 4 – distal line of resection. Significance of differences was determined using the Mann–Whitney U test, N=43. Compared samples N_x and N_y are indicated in column 3 of the table

**Корреляция степени выраженности патологических процессов в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла |
Correlation of the frequency of occurrence of pathological processes in the adjacent gastric mucosa
at a distance from the tumor node**

Корреляционные пары Correlation pairs	Коэффициент корреляции, r Correlation coefficient, r	Уровень значимости p-value
1	2	3
Одноименные корреляционные пары Correlation pairs of the same name		
Гиперплазия эпителия: 1–2 Epithelial hyperplasia: 1–2	0,209	0,037
Гиперплазия эпителия: 1–3 Epithelial hyperplasia: 1–3	0,512	0,000
Гиперплазия эпителия: 1–4 Epithelial hyperplasia: 1–4	0,209	0,037
Гиперплазия эпителия: 2–3 Epithelial hyperplasia: 2–3	0,389	0,010
Кишечная метаплазия: 1–2 Intestinal metaplasia: 1–2	0,558	0,000
Кишечная метаплазия: 1–3 Intestinal metaplasia: 1–3	0,781	0,000
Кишечная метаплазия: 1–4 Intestinal metaplasia: 1–4	0,791	0,000
Воспаление: 1–2 Inflammation: 1–2	0,419	0,000
Воспаление: 2–3 Inflammation: 2–3	0,698	0,000
Атрофия: 1–3 Atrophy: 1–3	0,349	0,006
Атрофия: 1–4 Atrophy: 1–4	0,488	0,000
Разноименные корреляционные пары Heteronymic correlation pairs		
Гиперплазия эпителия 1 – кишечная метаплазия 2 Epithelial hyperplasia 1 – intestinal metaplasia 2	0,581	0,004
Гиперплазия эпителия 1 – кишечная метаплазия 3 Epithelial hyperplasia 1 – intestinal metaplasia 3	0,791	0,000
Гиперплазия эпителия 1 – кишечная метаплазия 4 Epithelial hyperplasia 1 – intestinal metaplasia 4	0,814	0,000
Гиперплазия эпителия 2 – кишечная метаплазия 2 Epithelial hyperplasia 2 – intestinal metaplasia 2	0,372	0,025
Гиперплазия эпителия 2 – кишечная метаплазия 3 Epithelial hyperplasia 2 – intestinal metaplasia 3	0,581	0,001
Гиперплазия эпителия 2 – кишечная метаплазия 4 Epithelial hyperplasia 2 – intestinal metaplasia 4	0,605	0,000
Гиперплазия эпителия 3 – кишечная метаплазия 1 Epithelial hyperplasia 3 – intestinal metaplasia 1	0,488	0,002
Гиперплазия эпителия 3 – кишечная метаплазия 3 Epithelial hyperplasia 3 – intestinal metaplasia 3	0,279	0,017
Гиперплазия эпителия 3 – кишечная метаплазия 4 Epithelial hyperplasia 3 – intestinal metaplasia 4	0,302	0,022

Окончание табл. 3 | Table 3 (end)

1	2	3
Гиперплазия эпителия 4 – кишечная метаплазия 2 Epithelial hyperplasia 4 – intestinal metaplasia 2	0,372	0,025
Гиперплазия эпителия 4 – кишечная метаплазия 3 Epithelial hyperplasia 4 – intestinal metaplasia 3	0,581	0,001
Гиперплазия эпителия 4 – кишечная метаплазия 4 Epithelial hyperplasia 4 – intestinal metaplasia 4	0,605	0,000
Атрофия 1 – воспаление 2 Atrophy 1 – inflammation 2	0,744	0,000
Атрофия 1 – воспаление 4 Atrophy 1 – inflammation 4	0,884	0,000
Атрофия 2 – воспаление 2 Atrophy 2 – inflammation 2	0,791	0,000
Атрофия 2 – воспаление 4 Atrophy 2 – inflammation 4	0,837	0,000
Атрофия 3 – воспаление 3 Atrophy 3 – inflammation 3	0,395	0,005
Атрофия 3 – воспаление 4 Atrophy 3 – inflammation 4	0,535	0,000
Атрофия 4 – воспаление 3 Atrophy 4 – inflammation 3	0,535	0,001
Атрофия 4 – воспаление 4 Atrophy 4 – inflammation 4	0,395	0,000
Атрофия 1 – гиперплазия эпителия 2 Atrophy 1 – epithelial hyperplasia 2	0,302	0,014
Атрофия 3 – гиперплазия эпителия 1 Atrophy 3 – epithelial hyperplasia 1	0,558	0,000
Атрофия 3 – гиперплазия эпителия 2 Atrophy 3 – epithelial hyperplasia 2	0,349	0,014
Атрофия 3 – гиперплазия эпителия 4 Atrophy 3 – epithelial hyperplasia 4	0,349	0,014
Атрофия 4 – гиперплазия эпителия 1 Atrophy 4 – epithelial hyperplasia 1	0,698	0,000
Атрофия 4 – гиперплазия эпителия 2 Atrophy 4 – epithelial hyperplasia 2	0,488	0,002
Атрофия 4 – гиперплазия эпителия 4 Atrophy 4 – epithelial hyperplasia 4	0,488	0,002
Атрофия 1 – кишечная метаплазия 2 Atrophy 1 – intestinal metaplasia 2	0,372	0,016
Атрофия 1 – кишечная метаплазия 3 Atrophy 1 – intestinal metaplasia 3	0,581	0,000
Атрофия 1 – кишечная метаплазия 4 Atrophy 1 – intestinal metaplasia 4	0,605	0,000
Атрофия 2 – кишечная метаплазия 2 Atrophy 2 – intestinal metaplasia 2	0,326	0,025
Атрофия 2 – кишечная метаплазия 3 Atrophy 2 – intestinal metaplasia 3	0,535	0,000
Атрофия 2 – кишечная метаплазия 4 Atrophy 2 – intestinal metaplasia 4	0,558	0,000
Атрофия 3 – кишечная метаплазия 1 Atrophy 3 – intestinal metaplasia 1	0,535	0,003
Атрофия 3 – кишечная метаплазия 4 Atrophy 3 – intestinal metaplasia 4	0,256	0,040
Атрофия 4 – кишечная метаплазия 1 Atrophy 4 – intestinal metaplasia 1	0,674	0,000

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1 – 1 см, 2 – 2 см, 3 – проксимальная линия резекции, 4 – дистальная линия резекции. N=43

Adjacent gastric mucosa at a distance from the tumor node: 1 – 1 cm, 2 – 2 cm, 3 – proximal line of resection, 4 – distal line of resection. N=43

Обсуждение

В настоящем исследовании в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла аденокарциномы и в области линий резекции выявлены и охарактеризованы фоновые патологические процессы – гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия, воспалительная инфильтрация и атрофические изменения, в ряде случаев эпителиальная гиперплазия и кишечная метаплазия обнаружены в материале из областей проксимальной и дистальной линий резекции. Ранее в слизистой оболочке при удалении от опухолевого узла были диагностированы и описаны дисплазии низкой и высокой степени, нередко ассоциированные с воспалительной инфильтрацией, кишечной метаплазией, гиперплазией эпителия и атрофией [13]. Известны аналогичные данные, свидетельствующие о наличии морфологических изменений на разном расстоянии от очага плоскоклеточного рака полости рта в клинически нормальной слизистой оболочке, прилежащей к опухоли [14]. Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения не только молекулярных, генетических и эпигенетических характеристик ткани [5–12], прилежащей к опухоли, но и ее гисто- и цитоархитектоники, а также на проблему оценки адекватности хирургического края резекции при аденокарциномах желудка. Есть мнение, что gNAT желудка по молекулярным характеристикам отличается от нормальной и опухолевой ткани и представляет собой промежуточное состояние [5], значение морфологических изменений в СОЖ, прилегающей к опухоли, до настоящего времени не выяснено. При оценке коррелируемости морфологических показателей, характеризующих исследованные фоновые патологические процессы при аденокарциномах желудка, установлено, что такие признаки как гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия и атрофия в слизистой оболочке, прилежащей к опухоли, характеризовались наличием статистически значимых положительных линейных корреляционных зависимостей средней и высокой величины при оценке корреляционных пар с одноименными и разноименными показателями. Корреляционные зависимости между одноименными показателями свидетельствуют о синхронности степени выраженности соответствующего фонового патологического процесса в СОЖ на разном расстоянии от опухолевого узла. Статистически значимые корреляционные зависимости между разноименными показателями указывают на возможность функциональных взаимосвязей соответствующих различных фоновых патологических процессов, а также, по-видимому, на их важную роль в желудочном канцерогенезе на этапе уже сформировавшейся опухоли. Результаты настоящего исследования, а также ряд современных публикаций [15–18] свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения феномена канцеризации поля на различных моделях и этапах канцерогенеза с помощью современных методов – морфологических и иммуногистохимических,

молекулярно-генетических, статистических, методов системного анализа и других.

Заключение

При исследовании морфологических изменений в слизистой оболочке, прилежащей к аденокарциномам желудка кишечного типа, выявлены такие фоновые патологические процессы как гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия, воспалительные и атрофические изменения. По мере удаления от опухолевого узла в слизистой оболочке желудка обнаруживается статистически значимое уменьшение числа случаев гиперплазии эпителия, метаплазии эпителия и атрофии, а также снижение степени выраженности всех исследованных патологических изменений. Показатели коррелируемости патологических процессов в слизистой оболочке желудка на разном расстоянии от опухоли указывают на возможность функциональной взаимосвязи таких фоновых изменений как эпителиальная гиперплазия, кишечная метаплазия и атрофия, а также, по-видимому, на их важную роль в желудочном канцерогенезе. В некоторых наблюдениях эпителиальная гиперплазия и кишечная метаплазия обнаружены в материале, полученном из областей проксимальной и дистальной линий резекции, что указывает на необходимость изучения их клинического значения.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.В. Волкова.
Сбор и обработка материала – М.С. Шушвал.
Написание текста – Л.В. Волкова, М.С. Шушвал.
Редактирование – Л.В. Волкова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.V. Volkova.
Collected the data and performed the analysis – M.S. Shushval.
Wrote the paper – L.V. Volkova, M.S. Shushval.
Edited the manuscript – L.V. Volkova.

Литература/References

1. *Kinoshita H, Hayakawa Y, Koike K.* Metaplasia in the stomach – precursor of gastric cancer? *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2063. DOI: 10.3390/ijms18102063.
2. *Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Мидибер К.Ю.* Современный подход к диагностике и лечению раннего рака желудка. *Новости клинической цитологии России.* 2019;23(3):5–14. DOI: 10.24411/1562-4943-2019-10301.
Mikhaleva LM, Birukov AE, Midiber KYu. Modern view in early gastric cancer diagnostics and management. *Russian News of Clinical Cytology.* 2019;23(3):5–14 (In Russ.). DOI: 10.24411/1562-4943-2019-10301.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). *Digestive system tumours: WHO classification of tumours.* V. 1. 5th ed. Lyon: IARC, 2019. 635 p.
4. *Шушвал М.С., Волкова Л.В., Ныженик Л.М., Мусатов А.А.* Предопухолевые и интраэпителиальные неопластические процессы при развитии карцином желудка. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;4:147. DOI: 10.17513/spno.29086.

- Shushval MS, Volkova LV, Nyzhnik LM, Musatov AA.* Intraepithelial precancerous and neoplastic processes in the development of carcinoma of the stomach. *Modern problems of science and education.* 2019;4:147 (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.29086.
5. *Russi S, Calice G, Ruggieri V, Laurino S, La Rocca F, Amendola E et al.* Gastric normal adjacent mucosa versus healthy and cancer tissues: Distinctive transcriptomic profiles and biological features. *Cancers (Basel).* 2019;11(9):1248. DOI: 10.3390/cancers11091248.
 6. *Heaphy CM, Bisoffi M, Fordyce CA, Haaland CM, Hines WC, Joste NE et al.* Telomere DNA content and allelic imbalance demonstrate field cancerization in histologically normal tissue adjacent to breast tumors. *Int J Cancer.* 2006;119(1):108–16. DOI: 10.1002/ijc.21815.
 7. *Heaphy CM, Grith JK, Bisoffi M.* Mammary field cancerization: Molecular evidence and clinical importance. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;118(2): 229–39. DOI: 10.1007/s10549-009-0504-0.
 8. *Aran D, Camarda R, Odegaard J, Paik H, Oskotsky B, Krings G et al.* Comprehensive analysis of normal adjacent to tumor transcriptomes. *Nat Commun.* 2017;8(1):1077. DOI: 10.1038/s41467-017-01027-z.
 9. *Chandran UR, Dhir R, Ma C, Michalopoulos G, Becich M, Gilbertson J.* Differences in gene expression in prostate cancer, normal appearing prostate tissue adjacent to cancer and prostate tissue from cancer free organ donors. *BMC Cancer.* 2005;5:45. DOI: 10.1186/1471-2407-5-45.
 10. *Sanz-Pamplona R, Berenguer A, Cordero D, Molleví DG, Crous-Bou M, Sole X et al.* Aberrant gene expression in mucosa adjacent to tumor reveals a molecular crosstalk in colon cancer. *Mol Cancer.* 2014;13:46. DOI: 10.1186/1476-4598-13-46.
 11. *Shin N, Jo HJ, Kim WK, Park WY, Lee JH, Shin DH et al.* Gastric pit dysplasia in adjacent gastric mucosa in 414 gastric cancers: Prevalence and characteristics. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(7):1021–9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31821ec495.
 12. *Agoston AT, Odze RD.* Evidence that gastric pit dysplasia-like atypia is a neoplastic precursor lesion. *Hum Pathol.* 2014;45(3):446–55. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.10.032.
 13. *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. 2021;10(3):47–54. DOI: 10.31088/CEM2021.10.3.47-54.
 14. *Волкова Л.В., Шушвал М.С.* Morphological characteristics of dysplasia in the mucous membrane adjacent to the tumor in intestinal type gastric cancer. *Clin. exp. morphology.* 2021;10(3):47–54 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.3.47-54.
 15. *Cankovic M, Ilic MP, Vuckovic N, Bokor-Bratic M.* The histological characteristics of clinically normal mucosa adjacent to oral cancer. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(2):240–4. DOI: 10.4103/0973-1482.113365.
 16. *Babji DV, Kale AD, Hallikerimath SR, Kotrashetti VS.* Histomorphometric study to compare histological changes between oral squamous cell carcinoma and apparently normal adjacent oral mucosa. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;67(Suppl 1):21–8. DOI: 10.1007/s12070-014-0730-6.
 17. *Gabusi A, Morandi L, Asioli S, Foschini MP.* Oral field cancerization: History and future perspectives. *Pathologica.* 2017;109(1):60–5. PMID: 28635994.
 18. *Curtius K, Wright NA, Graham TA.* An evolutionary perspective on field cancerization. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(1):19–32. DOI: 10.1038/nrc.2017.102.
 19. *Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A.* Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):709–17. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.126.

Информация об авторах

Лариса Владимировна Волкова – доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной медицины Медицинского института, заведующая лабораторией иммуногистохимической, патологоанатомической и клинической диагностики Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта.

Михаил Сергеевич Шушвал – врач-патологоанатом областной клинической больницы Калининградской области.

Author information

Larisa V. Volkova – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Fundamental Medicine, Medical Institute, Head of the Laboratory of Immunohistochemical, Pathological and Clinical Diagnostics, Immanuel Kant Baltic Federal University.
<https://orcid.org/0000-0003-0938-8577>

Mikhail S. Shushval – Pathologist, Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region.
<https://orcid.org/0000-0002-4479-1794>