

Патоморфологические и молекулярно-генетические особенности диффузного типа рака желудка

Михалева Л.М., Мидибер К.Ю., Печникова В.В., Васюкова О.А., Гуцин М.Ю.

Научно-исследовательский институт (НИИ) морфологии человека
Россия, 117418, г. Москва, ул. Цурюпы, 3

РЕЗЮМЕ

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место в мире по распространенности среди всех злокачественных новообразований и является третьей по значимости причиной смертности от онкологических заболеваний. РЖ является мультифакториальным, морфологически неоднородным заболеванием. В настоящее время используется несколько морфологических классификаций РЖ, однако для постановки диагноза требуется учитывать не только морфологический тип опухоли, но и ее молекулярный подтип. По данным литературы, РЖ интестинального типа чаще всего ассоциирован с действием факторов окружающей среды и, как правило, встречается в старших возрастных группах у мужчин. Диффузный тип рака желудка (ДТРЖ) является в большей степени генетически детерминированным заболеванием и чаще встречается у более молодых пациентов, при этом с одинаковой частотой среди мужчин и женщин.

В данном обзоре подробно освещается тема РЖ, его классификация по Р.А. Lauren (1965), его молекулярным подтипы, охарактеризованные в Атласе ракового генома (The Cancer Genome Atlas), а также рассматривается влияние определенных факторов риска на патогенез заболевания, таких как инфицирование *H. pylori* или вирусом Эпштейна – Барр. Отдельную роль в данной аналитической работе занимает вопрос экспрессии опухолевыми клетками маркера PD-L1 и использование данного параметра для прогнозирования и терапии этого заболевания. Немаловажной частью работы является обсуждение особенностей интестинального и диффузного типов рака желудка, которые отражают не только различия используемых в современной диагностике классификаций, но и взаимосвязь патоморфологической картины с молекулярным подтипом рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка диффузного типа, эпидемиология, молекулярно-генетическая диагностика, классификация, иммунотерапия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания НИИ морфологии человека (№ АААА-А19-119021590053-6).

Для цитирования: Михалева Л.М., Мидибер К.Ю., Печникова В.В., Васюкова О.А., Гуцин М.Ю. Патоморфологические и молекулярно-генетические особенности диффузного типа рака желудка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 168–175. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-168-175>.

Pathomorphological and molecular genetic features of diffuse gastric cancer

Mikhaleva L.M., Midiber K.Yu., Pechnikova V.V., Vasyukova O.A., Gushchin M.Yu.

Research Institute of Human Morphology
3, Tsuruyupy Str., Moscow, 117418, Russian Federation

ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is the 5th most common type of cancer in the world and the third leading cause of death from cancer. GC is a multi-factorial and morphologically heterogeneous disease. Currently, several morphological classifications of GC are used, however, for diagnosis, it is necessary to take into account not only the morphological type of the tumor, but also its molecular subtype. According to the literature, the intestinal type of GC is most often associated with effects of environmental factors and is usually found in older age groups in men, while diffuse gastric cancer (DGC) is a genetically determined disease which is more common in younger patients, with the same frequency among men and women.

This review covers in detail GC, its classification by P.A. Lauren (1965), and its molecular subtypes characterized during the Cancer Genome Atlas project and examines the impact of certain risk factors on the pathogenesis of the disease, such as: *H. pylori* infection or Epstein – Barr virus. A separate section in this analytical work is dedicated to expression of the PD-L1 marker by tumor cells and the use of this parameter for prognosis and therapy of this disease. An essential part of the work is discussion of the features of intestinal and diffuse types of gastric cancer, which reflect not only the differences in classifications used in modern diagnosis, but also the relationship between the pathological pattern and the molecular subtype of gastric cancer.

Key words: diffuse gastric cancer, epidemiology, molecular genetic diagnosis, classification, immunotherapy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was performed as part of the state assignment of the Research Institute of Human Morphology (No. AAAA-A19-119021590053-6).

For citation: Mikhaleva L.M., Midiber K.Yu., Pechnikova V.V., Vasyukova O.A., Gushchin M.Yu. Pathomorphological and molecular genetic features of diffuse gastric cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 168–175. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-168-175>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место в мире по распространенности среди всех злокачественных новообразований и является третьей по значимости причиной смертности от онкологических заболеваний. Заболеваемость и смертность различаются в зависимости от географического региона. В таких странах, как Япония, Китай, Корея, Чили, РЖ занимает первое место по заболеваемости и смертности [1]. В России за 2018 г. диагноз «рак желудка» впервые был установлен у 21 279 мужчин и 15 662 женщин, средний возраст пациентов составил 67,5 лет, заболеваемость – 25,4 на 100 тыс. населения. В 2017 г. в России от злокачественных новообразований желудка умерло 16 572 человека, средний возраст 68,7 лет, смертность на 100 тыс. населения составила 18,97 [2].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В 1965 г. Р.А. Lauren предложил классификацию РЖ, в которой выделяют интестинальный (кишечный), диффузный и смешанные гистотипы [3]. Рак желудка является мультифакториальным, морфологически неоднородным заболеванием. Например, РЖ интестинального типа чаще всего ассоциирован с действием факторов окружающей среды (диета, курение, ожирение, употребление алкоголя) и инфицированностью *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [4], что, в свою очередь, приводит к развитию хронического гастрита, за которым следует атрофический гастрит, кишечная метаплазия, дисплазия и карцинома через каскад Correa [5].

Интестинальный тип чаще встречается в старших возрастных группах у мужчин и макроскопически обычно представлен опухолью с экзофитным

типом роста, тенденцией к изъязвлению, а микроскопически состоит из клеток, формирующих железы. Диффузный тип рака желудка (ДТРЖ) менее связан с факторами окружающей среды и воспалительными заболеваниями, роль *H. pylori* в патогенезе ДТРЖ в настоящее время остается дискутабельной. Однако в ряде исследований, проведенных в Великобритании и Японии, доказано наличие *H. pylori* вне опухолевой ткани примерно в 32% случаев у пациентов моложе 40 лет с морфологическим подтвержденным ДТРЖ [6].

Считается, что ДТРЖ является в большей степени генетически детерминированным заболеванием, связанным с потерей гетерозиготности в хромосоме p17, мутацией/потерей гетерозиготности p53 и мутацией или потерей E-кадгерина [7]. ДТРЖ чаще встречается у более молодых пациентов, при этом с одинаковой частотой среди мужчин и женщин. На долю всех случаев ДТРЖ приходится около 1–3% случаев с доказанным наследственным генетическим синдромом, который вызывает мутацию в гене E-кадгерина (*CDH1*), расположенном в 16-й хромосоме, – наследственный ДТРЖ. Для этой категории пациентов рекомендуется выполнение гастрэктомии в виде метода профилактического лечения [8].

МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

По данным Атласа ракового генома, существуют четыре молекулярных подтипа РЖ [9]:

1. Ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр (EBV-ассоциированный), на долю которого приходится около 9% случаев рака.

2. Обусловленный микросателлитной нестабильностью (MSI), на этот подтип приходится около 22% случаев рака.

3. Со стабильным геномом (GS), около 20% случаев рака.

4. Обусловленный хромосомной нестабильностью (CIN), на последний подтип приходится около 50% случаев рака.

EBV-ассоциированный молекулярный подтип РЖ (Epstein – Barr Virus Positive Gastric Cancer). Вирус Эпштейна – Барр (EBV) – это человеческий γ -герпесвирус, который имеет тропность к лимфатической системе и обладает возможностью пожизненно персистировать в организме человека. Учитывая лимфотропность EBV, после проникновения в В-лимфоциты вирус вызывает их неконтролируемую пролиферацию. EBV также имеет выраженную тропность к слизистой оболочке желудка, которая в первую очередь связана с ее развитой лимфатической системой [10–12].

Международное агентство по изучению рака (IARC) относит EBV к 1-й группе канцерогенов. По данным ряда исследователей, только латентная инфекция EBV может быть ассоциирована с различными типами неоплазий и гематобластомами человека.

Впервые EBV-ассоциированная аденокарцинома желудка была описана А.Р. Вурке в 1990 г. Известно, что примерно у 90 тыс. человек ежегодно развивается EBV-ассоциированная карцинома желудка, что составляет примерно 10% от всех случаев рака желудка [13]. Взаимодействие *H. pylori* и EBV до конца не изучено, однако не вызывает сомнений, что у группы пациентов с отсутствием в анамнезе инфицирования *H. pylori* или прошедших успешную эрадикацию возбудителя EBV может являться ведущим фактором хронического воспаления в слизистой оболочке желудка и угрозой возникновения злокачественных новообразований [14–16].

РЖ, обусловленный микросателлитной нестабильностью (Microsatellite Unstable Gastric Cancer, MSI). Микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) – фенотип, характеризующийся повышенной вероятностью возникновения мутаций в результате нарушения системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК. В результате нарушения репарации в клетках возникают накопления ошибок при репликации ДНК, что приводит к появлению новых микросателлитных повторов.

При использовании стандартной панели, в которую входят BAT26 и BAT27 мононуклеотидные и D2S123, D5S346 и D17S250 динуклеотидные повторы [17], микросателлитную нестабильность можно разделить на три уровня: высокий уровень MSI (MSI-H), низкий уровень MSI (MSI-L) и микросателлитная стабильность (MSS). По данным литературы, MSI-H ассоциированная карцинома в зависимости от этнической группы встречалась в 5–50% случаев, а в отношении MSI-L- и MSS-ассоциированных карцином известно, что они чаще локализируются в антральном отделе желудка, по гистологической классификации Lauren относятся к интестинальному типу и имеют хороший прогноз с редким метастазированием по сравнению с MSI-H [18].

РЖ со стабильным геномом (Genomically Stable Gastric Cancer, GS). РЖ со стабильным геномом отличается более низкой мутационной нагрузкой по сравнению с другими молекулярными подтипами и возникает в относительно молодом возрасте. Для этой молекулярной подгруппы характерен диффузный гистологический тип по Lauren, а также большое количество мутаций в RhoA и CDH1 (как уже было сказано ранее, CDH1 связан с наследственным ДТРЖ).

РЖ, обусловленный хромосомной нестабильностью (Chromosomal Instability Gastric Cancer, CIN). Хромосомная нестабильность – один из видов геномной нестабильности, при которой в дочерних поколениях делящихся клеток наблюдаются неклональные изменения кариотипа, а именно потери или приобретения хромосом и их участков. Для раков с хромосомной нестабильностью характерна крайне высокая частота хромосомных аномалий и высокое их разнообразие [19]. При РЖ высокий уровень CIN всегда ассоциирован с плохим прогнозом.

В исследовании, проведенном А. J. Bass и соавт. [9], был соотнесен молекулярный подтип РЖ с его локализацией. Каждый молекулярный подтип РЖ мог иметь любую локализацию, однако CIN-ассоциированные опухоли чаще встречались в желудочно-пищеводном соединении и кардии (65%). Большинство EBV-ассоциированных опухолей обнаруживались в дне или теле желудка (62%). MSI-ассоциированные опухоли реже определялись в желудочно-пищеводном соединении и кардии, однако с примерно одинаковой частотой встречались в других отделах желудка. GS-опухоли примерно с одинаковой частотой встречались во всех отделах желудка, в основном этот подтип был представлен ДТРЖ по Lauren. При этом GS-опухоли диагностировались в более раннем возрасте (средний возраст составил 59 лет), тогда как MSI-ассоциированные – в относительно более старшем возрасте (средний возраст 72 года). Пациенты с MSI-ассоциированными опухолями, как правило, были женщинами (56%), а большинство случаев EBV-ассоциированных опухолей выявлено у мужчин (81%).

PD-L1 И РАК ЖЕЛУДКА

PD1 (Programmed cell death 1) – мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, участвующий в клеточной дифференцировке иммунных клеток. PD-1 играет важную роль в отрицательной регуляции иммунной системы посредством предотвращения активации Т-лимфоцитов, что снижает аутоиммунность и повышает аутопереносимость [20]. Белок имеет два лиганда: PD-L1 и PD-L2. У опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1, данный лиганд участвует в механизмах ускользания опухоли от иммунного контроля. Определение экспрессии PD-L1 дает возможность выделить группу пациентов, которые с наибольшей вероятностью дадут положительный ответ на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. Достаточно хороший результат в исследованиях по PD-L1 достигнут в отношении немелкоклеточного рака легкого.

Связь между экспрессией PD-L1 и прогнозом в РЖ все еще является предметом многочисленных споров. По данным исследования С. Voger и соавт. [21], выявлено улучшение прогноза заболевания у пациентов с PD-L1-позитивными опухолевыми клетками. Однако по данным Н. Chang и соавт. [22], высокая экспрессия PD-L1 является неблагоприятным прогностическим фактором, а А. Kawazoe и соавт. [23] отрицают PD-L1 как прогностический фактор в принципе. Важно учитывать, что все вышеприведенные данные были получены от пациентов азиатской этнической группы и поэтому результаты не могут быть применимы в общей популяции, так как реакция на лекарственные вещества в разных этнических группах может быть неодинакова.

По данным эксперимента С. Ma и соавт. [24] и S. Derks и соавт. [25], EBV- и MSI-ассоциированные РЖ чаще всего демонстрировали резко положительную экспрессию PD-L1, или сверхэкспрессию PD-L1, что является значительным неблагоприятным прогностическим фактором. Другое исследование [9] показало, что в молекулярной подгруппе EBV- и MSI-ассоциированных РЖ определялась выраженная лимфоцитарная инфильтрация в опухолевой строме. Поэтому данные подтипы могут быть классифицированы как РЖ с выраженной лимфоидной стромой (медуллярная карцинома). Лимфоидная строма в этих опухолях имеет большое количество CD8+ Т-клеток, способных вызывать сильный противоопухолевый воспалительный ответ. Кроме того, положительная экспрессия PD-L1 была связана со значительным увеличением количества CD8+ Т-клеток по краю инвазивного фронта опухоли.

S. Derks и соавт. [25] также наблюдали разницу в характере инфильтрации PD-L1-положительных клеток в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. В EBV- и MSI-ассоциированных карциномах желудка PD-L1 положительные клетки имели способность проникать в центр опухолевого процесса, в отличие от MSS карцином желудка, в которых PD-L1 положительные клетки оставались в основном по краю области инвазии опухоли. Опираясь на полученный результат, пациенты с EBV- и MSI-ассоциированными карциномами желудка могут быть основными кандидатами для терапии ингибиторами PD-1.

По данным Н. Saito и соавт. [26], пятилетняя выживаемость у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 и без нее отличалась на 48,9 и 80,7% соответственно. Кроме того, PD-L1 положительная экспрессия наблюдалась в старшей возрастной группе пациентов, а по гистологическому типу положительная экспрессия чаще выявлялась в недифференцированных карциномах желудка.

L. Wang и соавт. в своем исследовании [27] изучали корреляцию между HER2 статусом и экспрессией PD-L1. У HER2-положительных пациентов была положительная экспрессия PD-L1 в 24,2% случаев, в то время как у HER2-негативных пациентов положительная экспрессия PD-L1 наблюдалась в 39,0% случаев. Исходя из полученных данных, HER2-негативные пациенты могут стать лучшими кандидатами на анти-PD-1 направленную терапию. Однако авторы обращают внимание на ложноотрицательные результаты, которые были связаны с техникой взятия биопсии: выраженная экспрессия PD-L1 выявлена по краю инвазивного фронта опухоли, а не в ее центре.

H. Fukumachi и соавт. [28], на основании исследования ДТРЖ по профилям экспрессии генов, выделяют два кластера ДТРЖ. Первый кластер представлен ДТРЖ со стабильным геномом (GS), который можно трактовать как «первичный» ДТРЖ. Второй кластер представлен ДТРЖ с микросателлитной (MSI) и хромосомной нестабильностью (CIN), который определяется авторами как ДТРЖ, развившийся из интестинального типа. Помимо этого, был проведен анализ экспрессии mTOR и PD-L1 в каждом отдельном кластере, который показал более выраженную экспрессию во втором кластере (MSI и CIN). Исходя из этих данных можно предположить, что у группы пациентов с ДТРЖ, который развився из интестинального типа, возможно применение ингибиторов mTOR и PD1 для лечения.

HELICOBACTER PYLORI И ДИФFUЗНЫЙ ТИП РАКА ЖЕЛУДКА

Международное агентство по изучению рака классифицировало *H. pylori* как канцероген I группы (сильный канцероген) в 1994 г. [29, 30]. Первоначально считалось, что инфекция *H. pylori* в основном связана с интестинальным типом РЖ, в то время как для диффузного типа в основе патогенеза больше рассматривали генетические аномалии. Однако если не рассматривать случаи наследственного ДТРЖ, то в многочисленных исследованиях сообщается о существенной роли *H. pylori* и вируса Эпштейна – Барр в возникновении sporадического ДТРЖ [31–33]. Серологические исследования также подтвердили, что *H. pylori* связан с обоими гистологическими типами рака желудка.

Ряд исследований показал, что пациенты с низким титром *H. pylori* IgG более склонны к развитию интестинального типа РЖ, в то время как пациенты с высоким титром *H. pylori* IgG имеют высокий риск развития ДТРЖ [34–36]. Имеются данные о том, что *H. pylori* способен ингибировать факторы, ответ-

ственные за клеточную адгезию и тем самым участвовать в патогенезе ДТРЖ. Y. Yang и соавт. продемонстрировали расщепление E-кадгерина штаммами *H. pylori* SS1 и 26695. Обнаружено, что штамм SS1 более эффективно расщепляет E-кадгерин через 12 и 24 ч [37]. После проникновения *H. pylori* в эпителий желудка происходит нефосфорилированное связывание CagA с E-кадгерином, которое ведет к разделению комплекса E-кадгерина и β -катенина и вызывает накопление β -катенина в цитоплазме и ядре, что в конечном итоге активирует β -катенин-зависимый ген, участвующий в прогрессировании рака [38]. Аберрантная активация β -катенина нарушает нормальные апикально-соединительные комплексы, что приводит к потере клеточной полярности [39].

МОРФОЛОГИЯ ДИФFUЗНОГО ТИПА РАКА ЖЕЛУДКА

В ходе исследования H.E. Lee и соавт. [40] были выявлены различия в морфологии наследственного и sporадического ДТРЖ. На основании материала, представленного 11 случаями гастрэктомии у больных с наследственным ДТРЖ и генетически подтвержденной мутацией в гене *CDH1*, морфологически клетки опухоли были разделены на три группы.

Первая группа – хорошо дифференцированные «большие (перстневидные) клетки» с большим количеством цитоплазмы, маленьким ядерно-цитоплазматическим соотношением, уплощенные и эксцентрично расположенными ядрами с умеренно выраженной атипией, которые располагались под поверхностным эпителием и у которых также была выявлена позитивная экспрессия к муцикармину, pCEA и негативная экспрессия к p16 и CDX2.

Вторая группа – хорошо дифференцированные «малые (перстневидные) клетки» с меньшим количеством цитоплазмы, с более округлыми и гиперхромными ядрами с выраженными признаками атии и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Располагались такие клетки в собственной пластике слизистой оболочки, в них определялась негативная экспрессия к муцикармину, pCEA, p16 и CDX2.

Третья группа – плоходифференцированные «малые (перстневидные) клетки» с положительной экспрессией к p16 и негативной – к CDX2. В качестве контрольной группы был использован материал 20 случаев гастрэктомии при sporадическом ДТРЖ, для них не выделено особенностей в морфологии, однако отмечена позитивная экспрессия к p16 и CDX2.

В работе H.H. Wong и P. Chu [41] рассмотрены особенности иммуногистохимической диагностики в группе злокачественных новообразований желу-

дочно-кишечного тракта. В отношении ДТРЖ по Lauren были представлены данные о положительной экспрессии к CDX-2, CK7, HerPar-1 примерно в 70% случаев, около половины случаев были с положительной экспрессией к CK20, MUC2, MUC5AC. Также была выявлена отрицательная экспрессия к MUC1 и E-кадгерину. Морфологические случаи низкодифференцированной аденокарциномы с выраженной лимфоплазмозитарной инфильтрацией, по данным авторов, могут быть положительными к EBV.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время важна не только своевременная диагностика РЖ, но и персонализированный подход к каждому пациенту. Крайне важным аспектом диагностики (верификации) является комплексный подход к изучению операционного материала с использованием традиционных методов исследования на светооптическом уровне с обязательным окрашиванием материала с помощью реактива Шиффа с альциановым синим и подсчетом количества перстневидных клеток, выраженным в процентах, определения *H. pylori*, иммуногистохимического исследования с использованием панели антител (CDX-2, CK7, CK20, HerPar-1, MUC1, MUC2, MUC5AC, HER2, mTOR, PD-L1, E-кадгерина).

Обязательным является молекулярно-генетическое исследование материала для определения молекулярного подтипа РЖ и соотнесение полученных данных с экспрессией таких антител, как HER2, PD-L1 и mTOR, для более точного определения когорты пациентов, которым может быть показана терапия ингибиторами mTOR и PD1. Только подобный всеобъемлющий подход в диагностике рака желудка может дать специалистам более точное понимание болезни и может помочь в выборе тактики лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer incidence in five continents. IARC Press, 1996.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году; под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019: 250.
3. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1965; 64: 31–49. DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31.
4. Binh T.T., Tuan V.P., Dung H.D.Q., Tung P.H., Tri T.D., Thuan N.P.M., Khien V.V., Hoan P.Q., Suzuki R., Uchida T. et al. Advanced non-cardia gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection in Vietnam. *Gut Pathog.* 2017; 9: 46. DOI: 10.1186/s13099-017-0195-8.
5. Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res.* 1992; 52 (24): 6735–6740.
6. Fischbach W., Chan A., Wong B. *Helicobacter pylori* and gastric malignancy. *Helicobacter.* 2005; 10: 34–39. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2005.00338.x.
7. Белкофец А.В., Решетников О.В., Курилович С.А., Максимов В.Н. Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2014; 2 (62): 56–64.
8. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015.
9. Bass A., Thorsson V., Shmulevich I., Reynolds S.M., Miller M., Bernard B. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014; 513 (7517): 202–209. DOI: 10.1038/nature13480.
10. Grinstein S., Preciado M.V., Gattuso P., Chabay P.A., Warren W.H., De Matteo E., Gould V.E. Demonstration of Epstein-Barr virus in carcinomas of various sites. *Cancer Res.* 2002 Sept. 1; 62 (17): 4876–4878.
11. Tajima M., Komuro M., Okinaga K. Establishment of Epstein-Barr virus-positive human gastric epithelial cell lines. *Jpn J. Cancer Res.* 1998; 89 (3): 262–268. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1998.tb00557.x
12. Zhang Y., Molot R. Severe gastritis secondary to Epstein-Barr viral infection. Unusual presentation of infectious mononucleosis and associated diffuse lymphoid hyperplasia in gastric mucosa. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003; 127 (4): 478–480. DOI: 10.1043/0003-9985(2003)127.
13. Uozaki H., Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma – viral carcinogenesis through epigenetic mechanisms. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2008; 1 (3): 198–216.
14. Кононов А.В. Гетерогенность воспалительного ответа в популяции при *Helicobacter pylori*-инфекции. *Педиатрия.* 2002; 2: 124–130.
15. Кононов А.В. Молекулярно-клеточные основы взаимодействия *Helicobacter pylori* и хозяина. Инфект удален – что дальше? *Омский научный вестник.* 2002; 21: 17–28.
16. Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А., Предвечная И.К., Новикова Л.Д. Обратное развитие морфологических признаков при основных вариантах хронического гастрита в условиях эрадикации *Helicobacter pylori*. *Архив патологии.* 2005; 67 (3): 17–21.
17. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman J.R., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez-Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N., Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998; 58 (2): 5248–5257.
18. Corso G., Pedrazzani C., Marrelli D., Pascale V., Pinto E., Roviello F. Correlation of microsatellite instability at multiple loci with long-term survival in advanced gastric carcinoma. *Arch. Surg.* 2009; 144 (8): 722–727. DOI: 10.1001/archsurg.2009.42.
19. Geigl J., Obenaus A.C., Schwarzbraun T., Speicher M.R. Defining ‘chromosomal instability. *Trends Genet.* 2008; 24 (2): 64–69. DOI: 10.1016/j.tig.2007.11.006.

20. Mamalis A., Garcha M., Jagdeo J. Targeting the PD-1 pathway: a promising future for the treatment of melanoma. *Arch. Dermatol. Res.* 2014; 306 (6): 511–519. DOI: 10.1007/s00403-014-1457-7.
21. Boger C., Behrens H.M., Mathiak M., Kruger S., Kalthoff H., Rocken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget.* 2016; 7 (17): 24269–24283. DOI: 10.18632/oncotarget.8169.
22. Chang H., Jung W.Y., Kang Y., Lee H., Kim A., Kim H.K., Shin B.K., Kim B.H. Programmed death-ligand 1 expression in gastric adenocarcinoma is a poor prognostic factor in a high CD8+ tumor infiltrating lymphocytes group. *Oncotarget.* 2016; 7 (49): 80426–80434. DOI: 10.18632/oncotarget.12603.
23. Kawazoe A., Kuwata T., Kuboki Y., Shitara K., Nagatsuma A.K., Aizawa M., Yoshino T., Doi T., Ohtsu A., Ochiai A. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein-Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients. *Gastric Cancer.* 2017; 20 (3): 407–415. DOI: 10.1007/s10120-016-0631-3.
24. Ma C., Patel K., Singhi A.D., Ren B., Zhu B., Shaikh F., Sun W. Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein-Barr virus or microsatellite instability. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016; 40 (11): 1496–1506. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000698.
25. Derks S., Liao X., Chiaravalli A.M., Xu X., Camargo M.C., Solcia E., Sessa F., Fleitas T., Freeman G.J., Rodig S.J., Rabkin C.S., Bass A.J. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr virus-infected gastric cancers. *Oncotarget.* 2016; 7 (22): 32925–32932. DOI: 10.18632/oncotarget.9076.
26. Saito H., Kono Y., Murakami Y., Shishido Y., Kuroda H., Matsunaga T., Fukumoto Y., Osaki T., Ashida K., Fujiwara Y. Highly activated PD-1/PD-L1 pathway in gastric cancer with PD-L1 expression. *Anticancer Res.* 2018; 38 (1): 107–112. DOI: 10.21873/anticancer.12197.
27. Wang L., Zhang Q., Ni S., Tan C., Cai X., Huang D., Sheng W. Programmed death-ligand 1 expression in gastric cancer: correlation with mismatch repair deficiency and HER2-negative status. *Cancer Med.* 2018; 7 (6): 2612–2620. DOI: 10.1002/cam4.1502.
28. Fukamachi H., Kim S.K., Koh J., Lee H.S., Sasaki Y., Yamashita K. et al. A subset of diffuse-type gastric cancer is susceptible to mTOR inhibitors and checkpoint inhibitors. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019; 38 (1): 127. DOI: 10.1186/s13046-019-1121-3.
29. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 7–14 June 1994. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 1994; 61: 1–241.
30. IARC *Helicobacter pylori* working group. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. Lyon, France 2014: IARC working group reports, No. 8
31. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M., Taniyama K., Sasaki N., Schlemper R.J. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (11): 784–789. DOI: 10.1056/NEJMoa001999.
32. Komoto K., Haruma K., Kamada T., Tanaka S., Yoshihara M., Sumii K., Kajiyama G., Talley N.J. *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia: correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93 (8): 1271–1276. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00408.x.
33. Nishibayashi H., Kanayama S., Kiyohara T., Yamamoto K., Miyazaki Y., Yasunaga Y., Shinomura Y., Takeshita T., Takeuchi T., Morimoto K., Matsuzawa Y. *Helicobacter pylori*-induced enlarged-fold gastritis is associated with increased mutagenicity of gastric juice, increased oxidative DNA damage, and an increased risk of gastric carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 18 (12): 1384–13891. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03192.x.
34. Watanabe M., Kato J., Inoue I., Yoshimura N., Yoshida T., Mukoubayashi C., Deguchi H., Enomoto S., Ueda K., Maekita T., Iguchi M., Tamai H., Utsunomiya H., Yamamichi N., Fujishiro M., Iwane M., Tekeshita T., Mohara O., Ushijima T., Ichinose M. Development of gastric cancer in nonatrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. *Int. J. Cancer.* 2012 Dec. 1; 131 (11): 2632–2642. DOI: 10.1002/ijc.27514.
35. Tatemichi M., Sasazuki S., Inoue M., Tsugane S. Clinical significance of IgG antibody titer against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2009; 14 (3): 231–236. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00681.x.
36. Lee J.Y., Gong E.J., Chung E.J., Park H.W., Bae S.E., Kim E.H., Kim J., Do Y.S., Kim T.H., Chang H.S., Song H.J., Choe J., Jung H.Y. The characteristics and prognosis of diffuse-type early gastric cancer diagnosed during health check-ups. *Gut and Liver.* 2017; 11 (6): 807–812. DOI: 10.5009/gnl17033.
37. Yang Y., Du J., Liu F., Wang X., Li X., Li Y. Role of caspase-3/E-cadherin in *Helicobacter pylori*-induced apoptosis of gastric epithelial cells. *Oncotarget.* 2017; 8 (35): 59204–59216. DOI: 10.18632/oncotarget.19471.
38. Oliveira M.J., Costa A.M., Costa A.C., Ferreira R.M., Sampaio P., Machado J.C., Seruca R., Mareel M., Figueiredo C. CagA associates with c-Met, E-cadherin, and p120-catenin in a multiprotein complex that suppresses *Helicobacter pylori*-induced cell-invasive phenotype. *J. Infect. Dis.* 2009; 200 (5): 745–755. DOI: 10.1086/604727.
39. Bagnoli F., Buti L., Tompkins L., Covacci A., Amieva M.R. *Helicobacter pylori* CagA induces a transition from polarized to invasive phenotypes in MDCK cells. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2005; 102 (45): 16339–16344. DOI: 10.1073/pnas.0502598102.
40. Lee H.E., Smyrk T.C., Zhang L. Histologic and immunohistochemical differences between hereditary and sporadic diffuse gastric carcinoma. *Human Pathology.* 2018; 74: 64–72. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.12.023.
41. Wong H.H., Chu P. Immunohistochemical features of the gastrointestinal tract tumors. *J. Gastrointest. Oncol.* 2012; 3 (3): 262–284. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.019.

Вклад авторов

Михалева Л.М., Мидибер К.Ю. – разработка концепции и дизайна. Печникова В.В., Васюкова О.А. – анализ и интерпретация данных. Михалева Л.М. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Михалева Л.М., Мидибер К.Ю., Печникова В.В., Васюкова О.А., Гуцин М.Ю. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Михалева Людмила Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. патологоанатомическим отделением, директор НИИ морфологии человека, г. Москва. ORCID 0000-0003-2052-914X.

Мидибер Константин Юрьевич, врач-патологоанатом, науч. сотрудник, лаборатория клинической морфологии, НИИ морфологии человека, г. Москва. ORCID 0000-0002-1426-968X.

Печникова Валентина Викторовна, врач-патологоанатом, мл. науч. сотрудник, лаборатория клинической морфологии, НИИ морфологии человека, г. Москва. ORCID 0000-0001-5896-4556.

Васюкова Олеся Александровна, врач-патологоанатом, мл. науч. сотрудник, лаборатория клинической морфологии, НИИ морфологии человека, г. Москва. ORCID 0000-0001-6068-7009.

Гуцин Михаил Юрьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинической морфологии, НИИ морфологии, г. Москва. ORCID 0000-0002-1041-8561.

✉ **Мидибер Константин Юрьевич**, e-mail: midiberkonst@gmail.com

Поступила в редакцию 27.01.2020

Подписана в печать 29.09.2020