

Бирюков А.Е.^{1,2}, Михалёва Л.М.^{1,2}, Шахпазян Н.К.²

Современные возможности патологической анатомии в диагностике раннего рака желудка

1 - ФГБНУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г.Москва; 2 - ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 ДЗМ», г.Москва

Birukov A.E., Mikhaleva L.M., Shaspazyan N.K.

Modern opportunities of pathology in diagnostics of early gastric cancer

Резюме

С целью изучения морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей раннего рака желудка (РРЖ), в том числе инфицированности *Helicobacter pylori* (Hр) были исследованы фрагменты опухолевой ткани желудка с прилежащими участками слизистой оболочки, удаленные с помощью органосохраняющих эндоскопических операций у 50 пациентов в возрасте от 34 до 79 лет (средний возраст 63,8 лет). Выполнение комплексного морфологического и ИГХ-исследования позволяет своевременно диагностировать РРЖ, оценить гистологический тип и глубину инвазии РРЖ, наличие или отсутствие раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах, что имеет решающее значение для определения лечебной тактики и прогноза. Изучен иммунофенотип РРЖ с рядом антител (АТ) (цитokerатины 7, 8/18, муцины 1, 2 и 5АС, p53), наиболее показательными из которых, на наш взгляд, явились АТ к p53 и муцину 5АС. При помощи ПЦР в режиме реального времени уточнена частота встречаемости мутаций BRAF и KRAS в РРЖ, а также HER2 амплификация. Проведен сравнительный анализ выявляемости Hр при помощи различных методов исследования. **Ключевые слова:** патологическая анатомия, ранний рак желудка, иммуногистохимическое исследование, мутации, хеликобактер пилори, Her2

Summary

For study of morphological, immunohistochemical and molecular-genetic features of early gastric cancer (EGC, including the infection of *Helicobacter pylori* (Hp), fragments of gastric cancer with adjacent tissues of the mucous, deleted using endoscopic surgery in 50 patients aged 34-79 years (mean age 63.8 years). Performing complex morphological and IHC studies allows to diagnose EGC, namely the ability to evaluate the histological type and depth of invasion EGC, the presence or absence of tumor emboli in the blood and lymph vessels, which is crucial for determining treatment strategy and prognosis. Rated immunophenotype HgD and EGC a number of antibodies (cytokeratins 7, 8/18, mucin 1, 2 and 5AC, p53), the most indicative of which, in our opinion, were the antibodies to p53 and mucin5AC. Using PCR, we studied the frequency of mutations of BRAF and KRAS in the EGC, and HER2 amplification. A comparative analysis of the detectability of Hp was carried out using various methods of investigation.

Keywords: pathology, early gastric cancer, immunohistochemistry, *Helicobacter pylori*, Her2

Введение

Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн новых случаев и более 700 тысяч смертей от рака желудка (РЖ). Распространенность РЖ в мире имеет широкие регионарные различия: чаще встречается у населения Восточной Азии с самыми высокими показателями заболеваемости в Японии, Корее, Китае, у населения Восточной Европы, включая Россию [1]. В России в структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями доля РЖ 6,7% - V место, а смертность от РЖ составляет 11,0% - это II место [2, 3].

Ранний рак желудка (РРЖ) – инвазивная карцинома, ограниченная слизистой оболочкой или слизистой обо-

лочкой и подслизистой основой, независимо от вовлечения регионарных лимфатических узлов [4, 5, 6].

Известно, что при удалении злокачественной опухоли желудка в ранней стадии показатель 5-летней выживаемости может составлять около 100%. При РЖ ранняя стадия даже при максимальной скорости роста опухоли занимает период длительностью не менее 5 лет [7], поэтому имеются все условия для успешной диагностики этой стадии болезни. Частота развитых рецидивов при РРЖ значительно ниже, чем при более распространенных формах и составляет от 0,3 до 7,5 % [8]. Для увеличения доли рака в ранних стадиях требуются скрининговые программы, а в современных условиях скрининг должен

проводиться хотя бы в группах фоновых и предраковых заболеваний [9].

Несмотря на постоянное появление современных клинико-диагностических возможностей, ситуация по диагностике РРЖ оставляет желать лучшего. Так, до настоящего времени показатели диагностики РЖ на ранней стадии остаются неутешительными. За последнее десятилетие 2/3 случаев РЖ диагностируют на III-IV стадиях заболевания, когда лечение уже малоэффективно, а на I стадии заболевания - около 10% [2, 3, 10].

Своевременное выявление РРЖ способствует не только эффективному лечению, но и проведению органосохраняющих операций, что дает возможность снизить показатели инвалидизации и сохранить качество жизни пациентов.

Нет единой причины, ответственной за развитие РЖ, существует много факторов, которые могут способствовать его развитию. Большинство исследователей сходятся во мнении о ведущей роли Нр в повреждении слизистой оболочки желудка и генетическим факторам. Поражение Нр встречается значительно более часто при кишечном типе РЖ (до 90%), чем при диффузном (около 30%) [11]. Наиболее упрощенная схема развития РЖ кишечного типа сводится к следующему каскаду изменений: от инфицирования Нр к атрофическому гастриту, кишечной метаплазии, дисплазии и карциноме. Помимо самого факта инфицирования Нр, важную роль в этиологии РЖ имеет вирулентность бактерии [11]. Однако считается, что Нр-инфекция играет роль только на начальных этапах канцерогенеза, как бы его «запускает».

Известно, что патогенез РЖ ассоциирован с рядом молекулярно-генетических нарушений. Единого молекулярно-генетического маркера, лежащего в основе канцерогенеза РЖ, в настоящее время нет. Большинство классификаций, подразделяющих РЖ на подтипы по молекулярно-генетическим признакам, основаны на таких параметрах как: уровень генетической нестабильности опухолей вследствие повреждения или гиперметилирования генов репарации ДНК (микросателлитная нестабильность); статус гена TP53, амплификации и мутации генов рецепторов факторов роста, факторов транскрипции, белков клеточных сигнальных путей, регуляторов клеточного цикла (ARID1A, PIK3CA, PTEN, ERBB2, ERBB3, EGFR, KRAS KLF5, GATA4, GATA6, OCT1 CCNE1, CCND1 CDK6 и т.д.), экспрессию микро РНК и связь с Эпштейн-Барр-вирусной инфекцией. Наиболее масштабными по спектру охваченных молекулярно-генетических маркеров являются классификации Cancer Genome Atlas (TCGA) и Asian Cancer Research Group (ACRG), которые учитывают множество перечисленных генетических свойств опухолей желудка и по комплексу выявленных изменений делят их на 4 группы, условно называемые (классификации TCGA и ACRG в значительной степени пересекаются): микросателлит-нестабильные (MSI), Эпштейн-Барр-ассоциированные (EBV), опухоли с хромосомной нестабильностью (CIN) и генетически-стабильные (GS) [12]. Следует отметить, что наилучшим клиническим прогнозом обладают опухоли с

микросателлитной нестабильностью, в то время как генетически стабильные опухоли по прогнозу выживаемости и вероятности рецидивов наихудшие.

Относительно частая для РЖ амплификация гена Her2 (около 20%) имеет практическое значение в качестве маркера эффективности анти-Her2 таргетной терапии, однако не является независимым прогностическим фактором [13]. Следует так же отметить, что в отличие от большинства аденокарцином желудочно-кишечного тракта, аденокарциномы желудка редко несут мутации гена KRAS 12,13 кодонов (около 4%), однако при этом ассоциируются с плохим прогнозом [14].

Наиболее трудным вопросом в исследовании эпителиальных опухолей желудка является разграничение между тяжелой дисплазией (ТД) и РРЖ. Существующие гистологические критерии далеко не всегда позволяют патологоанатому однозначно высказаться в пользу достоверного диагноза. Имеющиеся публикации не многочисленны и посвящены вопросам морфологических и ИГХ-исследований рака желудка без акцента на РРЖ [15-21].

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили фрагменты опухолевой ткани желудка с прилежащими участками слизистой оболочки, удаленные с помощью органосохраняющих эндоскопических операций у 50 пациентов (мужчин 30%, женщин 70%) в возрасте 34-79 лет (средний возраст 63,8 лет), находившихся на лечении в ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ», из них у 21 - проведено комплексное патоморфологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) исследования и ПЦР в режиме реального времени. Проводка операционного материала осуществлялась по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, PAS/AB; ИГХ-исследование проведено с использованием первичных моноклональных АТ фирмы Leica Bond к цитокератинам (СК) 7 (клон RN7), 8/18 (клон 5D3), муцинам (Muc) -1 (клон Ma695), -2 (клон Ccp58) и -5AC (клон CLH2), p53 (клон DO-7).

Для оценки Нр использовали 3 метода – гистохимический (гистологические срезы окрашивали по Романовскому-Гимзе (далее Р-Г)), ИГХ-исследование с использованием кроличьих поликлональных АТ фирмы Cell Marque к Нр и ПЦР с использованием набора АмплиСенс Нр.

Для оценки наличия или отсутствия раковых эмболов в просвете кровеносных сосудов проведено ИГХ-исследования с использованием первичных моноклональных АТ фирмы Leica Bond к CD34 (клон QBEnd/10) и фирмы Cell Marque к Podoplanin (D2-40), а для оценки целостности мышечной пластинки слизистой оболочки – с использованием первичных моноклональных АТ фирмы Leica Bond к десмину (клон DE-R-11).

Для оценки мутаций генов KRAS и BRAF, а также амплификации гена Her2 использовался метод ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов KRAS/BRAF Mutation Analysis Kit (фирма EntroGen) и Real-time-PCR-HER2/new (фирма БиоЛинк).

Таблица 1. Количественная и качественная оценка экспрессии АТ в РРЖ.

Критерий №1	0 баллов	1 бал	2 балла	3 балла	4 балла
Количество экспрессирующих клеток	<10%	10-25%	25-50%	50-75%	>75%
Критерий №2	1 балл	2 балла	3 балла	-	-
Интенсивность экспрессии	слабый	умеренный	сильный	-	-

Таблица 2. Результаты исследования на Нр, мутации KRAS и BRAF, Her2 амплификации

Helicobacter pylori			Мутации KRAS	Мутации BRAF	Her2 амплификация	
Отрицательный результат	14 (66,5%)		20 (95%)	21 (100%)	15 (71%)	
Положительный результат	7 (33,5%)		1 (5%) KRAS с.38G>A	0 (0%)	6 (29%)	
	ПЦР + Р-Г + ИГХ	только ПЦР	ПЦР + Р-Г / Р-Г + ИГХ		+	+/-
	1 (14%)	2 (29%)	4 (57%)		4 (19%)	2 (10%)

Интерпретация ИГХ-исследования проводилась в баллах по двум критериям (таблица №1): первый критерий - количество опухолевых клеток, экспрессирующих АТ (критерий №1), второй – интенсивность экспрессии АТ (критерий №2) [15].

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что у 86% пациентов с РРЖ имел место рак кишечного типа (рис.1а - этот и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала - прим. ред.) и лишь в 14% - диффузного типа. Однако, у мужчин доля диффузного рака составила 28%, в то время как у женщин только 7%, т.е. у мужчин в 4 раза чаще были диагностированы низкодифференцированные формы рака.

У 86% пациентов в слизистой оболочке рядом с РРЖ определялись очаги ТД (рис. 1б), причем сочетание РРЖ и ТД во всех случаях наблюдалось в кишечном типе рака и ни в одном случае рака диффузного типа. Кроме того, в слизистой оболочке желудка рядом с РРЖ во всех исследуемых наблюдениях были диагностированы фокусы толстокишечной метаплазии (рис 1б). При этом только у 33,5% пациентов были обнаружены Нр, у 29% из которых они были диагностированы только методом ПЦР (таблица №2). Всеми тремя методами Нр были выявлены только у 1 пациента (14% от всех случаев с обнаруженными Нр). У оставшихся 57% пациентов Нр были обнаружены двумя методами из трех (ПЦР+Р-Г/ИГХ+Р-Г). Выраженная обсемененность Нр (+++) была лишь в одном случае (14% от всех случаев с выявленными Нр) [22].

Мутация гена BRAF не была обнаружена ни в одном случае, а гена KRAS – только в одном случае (таблица №2).

HER2 амплификация была диагностирована в 6 случаях (29%), причем в 2 случаях из них (10% от всех исследованных случаев с РРЖ) результат интерпретируется

как +/- (сомнительный), что требует дополнительного подтверждения (таблица №2).

У 95% пациентов вращая в подслизистую основу желудка не было обнаружено (стадия pT1a), а у 5% пациентов было выявлено прорастание раком мышечной пластинки слизистой оболочки (МП СО) желудка и вращая в подслизистую основу, что четко визуализировалось с помощью АТ к десмину (стадия pT1b) (рис.1в). Наряду с этим, у пациентов со стадией pT1b были выявлены раковые эмболы в просвете кровеносных (рис.1г) и лимфатических (рис.1д-е) сосудов подслизистой основы (ИГХ с АТ к CD34 и D2-40). Таким образом, при глубине инвазии pT1a не было выявлено ни одного случая с наличием раковых эмболов в просвете кровеносных и лимфатических сосудов.

У 10% пациентов с РРЖ, удаленного методом эндоскопической диссекции подслизистой основы, в течение 6-24 месяцев возник рецидив рака.

Иммуногистохимическое исследование с АТ к CK8/18 и CK7

При ИГХ-исследовании с АТ к CK8/18 (рис.2в) отмечалась высокая интенсивность экспрессии в >75% раковых клеток (таблица №3). При ИГХ-исследовании с АТ к CK7 (рис.2а-б) интенсивность экспрессии в РРЖ варьировала от слабой до умеренной и в целом по критерию №1 характерны баллы от 0 до 2 (экспрессия до 50% раковых клеток), однако выделилась группа (19% случаев) с максимальным баллом – 4 (таблица №3).

Иммуногистохимическое исследование с АТ к Muc1, Muc2 и Muc5AC

При ИГХ-исследовании с Muc1 (таблица №4) для РРЖ выявлена слабая интенсивность экспрессии и небольшое количество экспрессирующих раковых клеток (до 10%). Интенсивность экспрессии Muc2 (рис.2г) в РРЖ преимущественно была слабой и умеренной, а количество экспрессирующих раковых клеток в диапазоне

Таблица 3. Количественная и качественная оценка экспрессии СК8/18 и СК7 в РРЖ.

Критерий №1 (количество экспрессирующих клеток)	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
	<10%	10-25%	25-50%	50-75%	>75%
СК8/18	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (100%)
СК7	5 (24%)	9 (43%)	2 (9%)	1 (5%)	4 (19%)
Критерий №2 (интенсивность экспрессии)	1 балл (слабая)	2 балла (умеренная)	3 балла (сильная)		
СК8/18	0 (0%)	0 (0%)	21 (100%)		
СК7	10 (48%)	11 (52%)	0 (0%)		

Таблица 4. Количественная и качественная оценка экспрессии Muc1, Muc2 и Muc5AC в РРЖ.

Критерий №1 (количество экспрессирующих клеток)	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
	<10%	10-25%	25-50%	50-75%	>75%
Muc1	17 (81%)	4 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muc2	9 (43%)	10 (48%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	0 (0%)
Muc5AC	12 (57%)	1 (5%)	4 (19%)	2 (9,5%)	2 (9,5%)
Критерий №2 (интенсивность экспрессии)	1 балл (слабая)	2 балла (умеренная)	3 балла (сильная)		
Muc1	17 (81%)	4 (19%)	0 (0%)		
Muc2	10 (48%)	9 (43%)	2 (9%)		
Muc5AC	8 (38%)	4 (19%)	9 (43%)		

Таблица 5. Количественная и качественная оценка экспрессии p53 в РРЖ.

Критерий №1 (количество экспрессирующих клеток)	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
	<10%	10-25%	25-50%	50-75%	>75%
p53	4 (19%)	2 (10%)	4 (19%)	8 (38%)	3 (14%)
Критерий №2 (интенсивность экспрессии)	1 балл (слабая)	2 балла (умеренная)	3 балла (сильная)		
p53	6 (28%)	13 (62%)	2 (10%)		

0 и 1 балл (91% случаев) (таблица №4). Интенсивность экспрессии Muc5AC (рис.2д) варьировала от слабой до сильной, а по количеству экспрессирующих клеток выделялась группа (57%) с баллом 0, и группа с баллами от 2 до 4 (38%) (таблица №4).

Иммуногистохимическое исследование с АТ к p53

Результаты исследования показали, что в РРЖ по Критерию №1 преобладали случаи с 3 баллами, когда экспрессирует 25-50% раковых клеток (38% случаев), на втором месте – с 2 баллами (19%), на третьем – с 4 баллами (14%) (рис.2е) (таблица №5). По интенсивности экспрессии в РРЖ преобладали случаи с 2 баллами (умеренная экспрессия) – 62% случаев.

Заключение

С помощью морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования нами отражены особенности РРЖ:

- преобладание кишечного типа РРЖ над диффузным как у мужчин, так и у женщин. При этом у мужчин в 4 раза чаще диагностировали низкодифференцирован-

ные формы рака. У 100% пациентов с РРЖ кишечного типа определялись очаги ТД. У всех пациентов с РРЖ в слизистой оболочке выявились фокусы толстокишечной метаплазии;

- при глубине инвазии РРЖ pT1a не было выявлено ни одного случая с наличием раковых эмболов в просвете кровеносных и лимфатических сосудов. У 10% пациентов после эндоскопического лечения возник рецидив рака в течение 6-24 месяцев;

- имеются особенности экспрессии АТ к СК 7, 8/18, Muc 1, 2, 5AC, p53 в РРЖ, которые в ряде случаев позволяют провести дифференциальную диагностику между РРЖ и ТД (оценка архитектоники опухолевой ткани, используя АТ к СК8/18, нарастание интенсивности и распространенности экспрессии p53, и наоборот, снижение интенсивности и распространенности экспрессии Muc5AC в РРЖ). Кроме того, использование Muc2 достоверно выявляет фокусы толстокишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка;

- несмотря на высокое значение Нр для развития РРЖ кишечного типа, только у 33,5% пациентов были об-

наружены Нр, причем у 29% из них они были диагностированы только методом ПЦР. Выраженная обсемененность Нр (+++) была лишь в одном случае (14% от всех случаев с выявленными Нр);

- мутация гена BRAF не была обнаружена ни в одном случае, а гена KRAS – только в одном случае, что коррелирует с передовыми зарубежными исследованиями по РЖ;

- HER2 амплификация была диагностирована в 6 случаях (29%), причем в 2 из них (10% от всех исследованных случаев с РЖ) результат интерпретируется как +/- (сомнительный), что требует дополнительного подтверждения. ■

Конфликт интересов отсутствует

Бирюков А.Е., ФГБНУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва; ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 ДЗМ», г. Москва; Михалёва Л.М. – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической морфологии ФГБНУ «НИИ морфологии человека» РАМН, Москва, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 ДЗМ», г. Москва; Шахпазян Н.К., ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 ДЗМ», г. Москва; Автор, ответственный за переписку - Михалёва Л.М., г. Москва, ул. Лобачевского, 42, Тел 84994321846, email: mikhalevalm@yandex.ru

Литература:

1. *Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition/American Cancer Society*. DOI: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf>.
2. 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
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.П. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. //М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015
4. Fred T. Bosman, Fatima Carneiro, Ralph H. Hruban, Neil D. Theise *WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th Edition. IARC Press: Lyon, 2010*
5. Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Плахов Р.В. Алгоритм клинико-морфологической диагностики раннего рака желудка. Клиническая и экспериментальная морфология. 2015. 1 (13):19-23
6. Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Плахов Р.В. Современный клинико-морфологический подход к раннему раку желудка. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014. 4:35-41
7. Hoop Jai Chun *Diagnosis of gastric epithelial neoplasia: Dilemma for Korean pathologists. //World J Gastroenterol 2011 June 7; 17(21): 2602-2610*
8. Min Jung Jo, Ji Yeon Park, Joon Seon Song, Myeong-Cheri 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*
9. Everett S.M., Axon A.T. *Early gastric cancer in Europe Gut. 1997 Aug; 41(2):142-50*
10. Соколов В.В., Карпова Е.С., Павлов П.В. и соавт. *Варианты эндоскопического лечения при раке пищевода и желудка у инкурабельных больных // Эндоскопия. 2012. №4. С.2-10*
11. Pandey R, Misra V, Misra SP et al. *Helicobacter pylori and gastric cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2010; 11 (3): 583-8*
12. Figueiredo C, Constanza Camargo M, et al. *Pathogenesis of Gastric Cancer: Genetics and Molecular Classification. Curr Top Microbiol Immunol. 2017;400:277-304. doi: 10.1007/978-3-319-50520-6_12.*
13. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al *Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. Ann Oncol. 2012 Oct;23(10):2656-62.*
14. Matsusaka S, Kobunai T, Yamamoto N, et al. *Prognostic impact of KRAS mutant type and MET amplification in metastatic and recurrent gastric cancer patients treated with first-line S-1 plus cisplatin chemotherapy. Genes Cancer. 2016 Jan;7(1-2):27-35.*
15. Cl. Margaritescu, L. Mogoanta, P. Manescu, Cristiana Simonescu, D. Pirici, Letitia Streba, D. Mercut. *The immunohistochemical profile of the adenocarcinoma of upper gastric pole// Romanian Journal of Morphology and Embryology 2007, 48(3):215-235*
16. Hannah H. Wong, Peiguo Chu. *Immunohistochemical features of the gastrointestinal tract tumors//J Gastrointest Oncol 2012;3(3):262-284*
17. D.Lasar, S.Taban, S.Ursoniu. *Immunohistochemical Profile of Mucin in Gastric Carcinoma //DOI: http://cdn.intechopen.com/pdfs/17210/InTech-Immunohistochemical_profile_of_mucins_in_gastric_carcinoma.pdf*
18. Bitá Geramizadeh, Maral Mokhtari, Salma Sefidbakht, Marjan Rahsaz. *Mucin Profile Expression in Gastric Adenocarcinoma //Middle East J Dig Dis. 2012 Oct; 4(4): 211-215*
19. Min Jong Lee B.S., Hye Seung Lee M.D., Woo Ho Kim M.D., Yunhee Choi Ph.D. and Mihi Yang Ph.D. *Expression of Mucins and Cytokeratins in Primary Carcinomas of the Digestive System //Mod Pathol 2003;16(5):403-410*
20. Xiao-Han Li, Hua-Chuan Zheng, Zhi-Gang Wang, Hiroyuki Takahashi, Xiang-Hong Yang, Yi-Fu Guan and Yasuo Takano. *The Clinicopathological and Prognostic*

Significance of MUC-1 Expression in Japanese Gastric Carcinomas: An Immunohistochemical Study of Tissue Microarrays //ANTICANCER RESEARCH 28: 1061-1068 (2008)

21. Li-Jun Xiao, Shuang Zhao, En-Hong Zhao, Xin Zheng, Wen-Feng Gou, Ya-Nan Xing, Yasuo Takano, Hua-Chuan Zheng. *Clinicopathological*

and Prognostic Significance of MUC-2, MUC-4 and MUC-5AC Expression in Japanese Gastric Carcinomas //DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.12.6447>

22. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исакова В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника//М: Триада-Х;1998

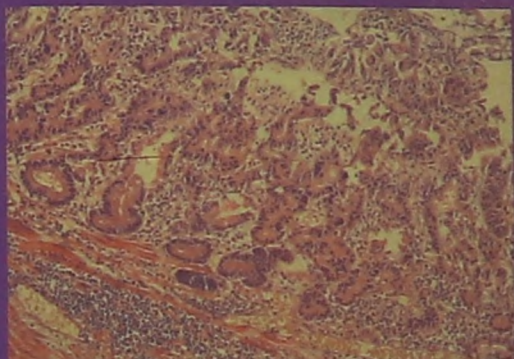


Рис. 1а

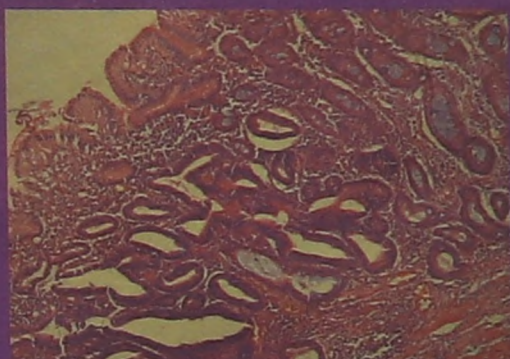


Рис. 1б



Рис. 1в

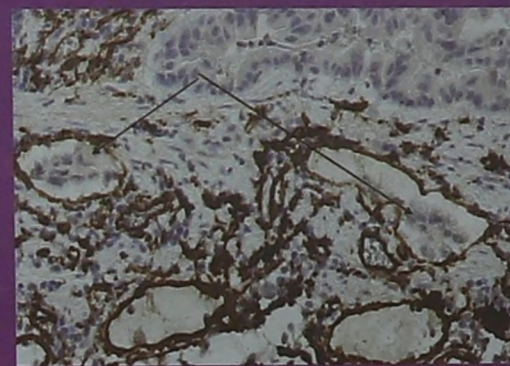


Рис. 1г

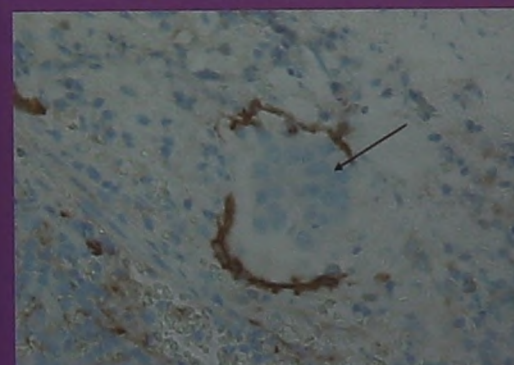


Рис. 1д

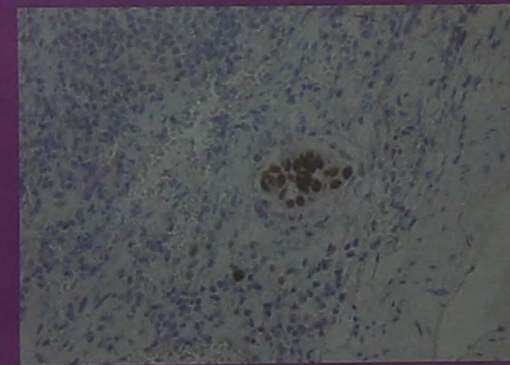


Рис. 1е

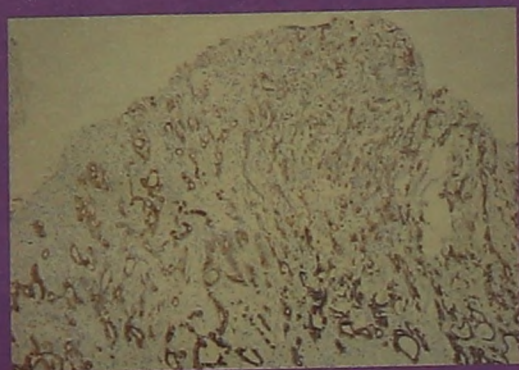


Рис. 2а

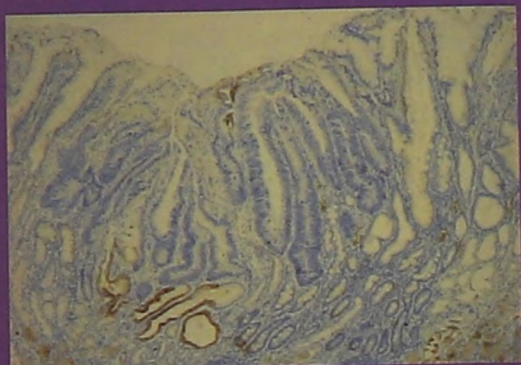


Рис. 2б

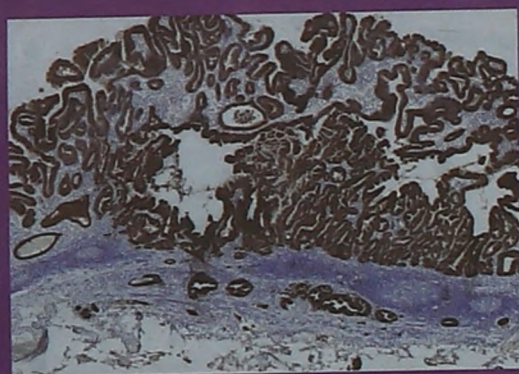


Рис. 2в

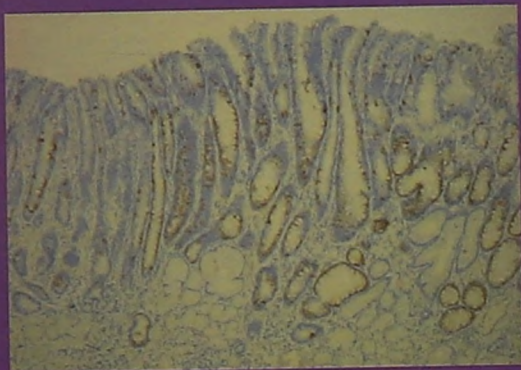


Рис. 2г

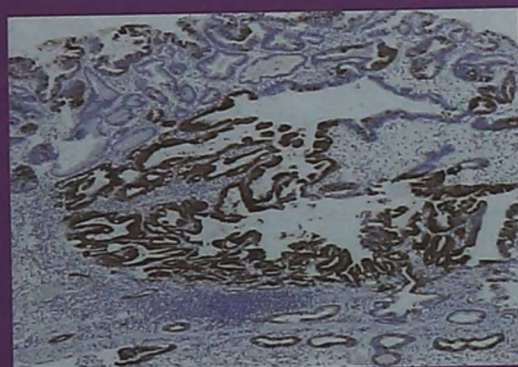


Рис. 2д

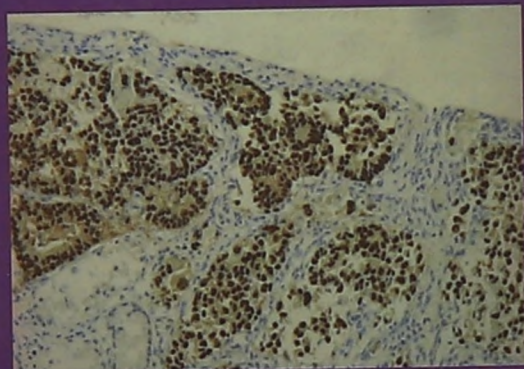


Рис. 2е