

© Волкова Л.В., Шушвал М.С., 2021

DOI: 10.31088/CEM2021.10.3.47-54

УДК 616.33-006.6-091(470.26)

Морфологическая характеристика диспластических процессов в слизистой оболочке, прилежащей к опухоли, при раке желудка кишечного типа

Л.В. Волкова¹, М.С. Шушвал²¹ ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия² ГБУЗ Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград, Россия

Введение. Диспластические процессы, механизмы канцерогенеза в желудке, несмотря на значительное число публикаций, наличие концепции, известной как каскад Коррея, далеки от окончательной ясности. Дисплазии и фоновые процессы в слизистой оболочке, прилежащей к опухолевому узлу, их значение, роль в феномене канцеризации поля также исследованы недостаточно. Цель работы – исследование частоты встречаемости и отдельных характеристик дисплазий высокой и низкой степени в слизистой оболочке желудка на разном расстоянии от опухолевого узла.

Материалы и методы. Проведено проспективное гистологическое исследование операционного материала 49 пациентов с карциномами желудка кишечного типа из опухолевого узла и прилегающей слизистой оболочки желудка на разном расстоянии от опухоли. Оценивали частоту встречаемости и отдельные характеристики дисплазий низкой и высокой степени.

Результаты. В слизистой оболочке, прилежащей к узлу карцином кишечного типа, в 73,5% случаев выявлены диспластические изменения низкой и высокой степени. Во всех наблюдениях на участках ткани, прилегающей к опухолевому узлу с диспластическими изменениями низкой и высокой степени, обнаружены фоновые и предраковые процессы.

Заключение. Частота встречаемости дисплазий низкой и высокой степени, выявленных в слизистой оболочке при карциномах кишечного типа, достоверно уменьшается при удалении от опухолевого узла. Диспластические изменения встречаются в ассоциации с гиперплазией эпителия, кишечной метаплазией, воспалительными и атрофическими изменениями. Полученные данные свидетельствуют в пользу феномена полей канцеризации, указывают на необходимость дальнейшего изучения морфологических, молекулярных и генетических изменений в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухоли. Наличие диспластических изменений в области линии резекции свидетельствует о важности учета данного факта при определении хирургической линии резекции.

Ключевые слова: рак желудка, low-grade дисплазия, high-grade дисплазия, дисплазия 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 диспластических процессов в слизистой оболочке, прилежащей к опухоли, при раке желудка кишечного типа. Клиническая морфология. 2021;10(3):47–54. DOI: 10.31088/CEM2021.10.3.47-54.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 12.05.2021. Получена после рецензирования 28.05.2021. Принята в печать 15.06.2021.

Morphological characteristics of dysplasia in the mucous membrane adjacent to the tumor in intestinal type gastric cancer

L.V. Volkova¹, M.S. Shushval²¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia² Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russia

Introduction. Despite a significant number of publications and a concept known as Correa's cascade, dysplastic processes and the mechanisms of gastric carcinogenesis, are still far from being completely understood. Dysplasia and the processes in the mucous membrane adjacent to the tumor node, their significance, and their role in the field cancerization have also been studied insufficiently. The aim of this work was to analyze the frequency of occurrence and some characteristics of high- and low-grade dysplasia in the gastric mucosa at variable distances from the tumor node.

Materials and methods. We carried out a prospective histological study of surgical specimens from 49 patients with intestinal type gastric adenocarcinoma. We studied tissues from the tumor node and adjacent gastric mucosa at various distances from the tumor and assessed the frequency of occurrence and some characteristics of low- and high-grade dysplasia.

Results. In the mucous membrane adjacent to the intestinal type adenocarcinoma, 73.5% of cases demonstrated low- and high-grade dysplasia. In all cases, background and precancerous processes were found in areas adjacent to the tumor node with low- and high-grade dysplasia.

Conclusion. The incidence of low- and high-grade dysplasia detected in the mucous membrane adjacent to intestinal type gastric adenocarcinoma significantly decreases as the distance from the tumor node increases. Dysplastic changes are associated with epithelial hyperplasia, intestinal metaplasia, and inflammatory and atrophic changes. The results obtained support field cancerization and highlight the need to study morphological, molecular, and genetic alterations in the gastric mucosa adjacent to the tumor more deeply. The dysplastic changes present at the resection line area indicate that this fact must be considered when determining the resection line.

Keywords: gastric cancer, low-grade dysplasia, high-grade dysplasia, epithelial dysplasia, 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 dysplasia in the mucous membrane adjacent to the tumor in intestinal type gastric cancer. Clin. exp. morphology. 2021;10(3):47–54. DOI: 10.31088/CEM2021.10.3.47-54 (In Russ.).

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

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

Received 12.05.2021. **Received in revised form** 28.05.2021. **Accepted** 15.06.2021.

Введение

Дисплазия в слизистой оболочке желудка (СОЖ) является важнейшим этапом канцерогенеза при формировании карцином кишечного типа [1–2]. Согласно WHO Classification of Tumours (5th ed., 2019), при прогрессировании предраковых изменений – хроническо-го атрофического гастрита, кишечной метаплазии – развиваются интраэпителиальные неопластические процессы, к которым относятся дисплазия низкой (low grade) и высокой (high grade) степени [2–4], их морфофункциональные характеристики и значение в желудочном канцерогенезе еще предстоит окончательно определить. В эпителии желудка выделяют два типа дисплазии – кишечного и фовеолярного (желудочного) типа. Более того, в настоящее время дисплазии желудка подразделяют на зубчатую дисплазию высокой степени и низкой степени, дисплазию желудочных ямок/крипт [3, 5]. Интраэпителиальные неопластические изменения, проблема трансформации дисплазии низкой степени в дисплазию высокой степени, взаимосвязи указанных процессов, вероятность их обратимости, взаимоотношений с предраковыми изменениями в слизистой желудка – метаплазией и гиперплазией в СОЖ до настоящего времени изучены недостаточно. Распространенность и биологические характеристики дисплазии ямочного эпителия исследованы неполно, при изучении прилежащей к опухоли слизистой оболочки желудка установлено, что в 21% карцином имела место дисплазия ямочного эпителия, сопровождавшаяся усилением экспрессии p53 и Ki-67 [6]. У некоторых пациентов с хроническим гастритом описана атипия, подобная дисплазии

(DLA), ограниченная ямочным эпителием без вовлечения поверхностного эпителиального слоя. DLA выявлена в 49% случаев в участках слизистой оболочки, прилегающей к дисплазии или карциноме, в фокусах с DLA показатели Ki-67 были выше, чем в участках кишечной метаплазии, по-видимому, DLA является предопухолевым поражением [7]. Далеко от окончательной ясности и феномен полей канцеризации, описанный D.P. Slaughter et al. (1953) для объяснения возникновения первично множественных опухолей, локальных рецидивов, аномалий ткани, окружающей карциномы, мультифокальной области предраковых изменений [8–9]. Суть феномена заключается в том, что в областях, окружающих опухоль, гистологически имеющих вид нормальной ткани, имеются генетические и/или эпигенетические изменения, предрасполагающие к развитию опухоли либо местного рецидива. Указанный феномен описан при различных типах рака, в ряде публикаций рассматривается как важный компонент канцерогенеза [8–19]. При исследовании полей канцеризации при карциномах желудка идентифицированы многочисленные молекулярные, генетические, эпигенетические и хромосомные нарушения [10, 20–24]. Таким образом, очевидно, что для понимания механизмов желудочного канцерогенеза необходимо дальнейшее изучение диспластических процессов как этапов интраэпителиальных неоплазий, предшествующих развитию карцином, а также дисплазий в слизистой оболочке, прилегающей к опухоли.

Цель исследования – изучение частоты встречаемости, выраженности и взаимосвязей диспластических процессов в слизистой оболочке желудка на разном

расстоянии от опухолевого узла при карциномах кишечного типа.

Материалы и методы

Исследован операционный материал 49 пациентов после гастрэктомий и резекций желудка, проведенных в областной клинической больнице Калининградской области в 2017–2019 годах. Выборка для проспективного исследования включала 49 наблюдений (26 мужчин, 23 женщины в возрасте от 64 до 69,5 года) с карциномами желудка кишечного типа, всего 686 тканевых образцов. При вырезке определяли максимальные границы опухоли, слизистую оболочку желудка на расстоянии 1 см и 2 см маркировали, фиксировали на подложке в 10% забуференном растворе формалина в течение 24 часов, после чего вырезали фрагменты опухоли и СОЖ на разном удалении от опухолевого узла. Тканевые образцы получали из следующих областей: 1) опухолевый узел; 2) СОЖ на расстоянии 1 см от опухоли; 3) СОЖ на расстоянии 2 см от опухоли; 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. Исследование препаратов и микрофотографирование выполняли с помощью микроскопов Leica DMLB и Leica DM 1000 (Leica, Германия), соответственно. Для полуколичественного морфометрического исследования использовали разработанный ранее алгоритм, учитывающий ряд параметров гисто- и цитоархитектоники, а также выраженность фоновых процессов – гиперплазии эпителия, кишечной метаплазии, воспалительной инфильтрации и атрофии с оценкой их в баллах от 0 до 3 [25]. Данные обрабатывали статистически с помощью программ IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Excel 2010: использовали критерии оценки нормальности распределения,

средних, ошибки среднего, t-критерий Стьюдента, критерий хи-квадрат по Пирсону, методы корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

В исследованном материале диагностированы аденокарциномы – 43 случая и недифференцированный рак – шесть наблюдений. Подгруппа аденокарцином состояла из низкодифференцированных опухолей G3 – 20 (47,6%), карцином G2 – 18 (41,8%), высокодифференцированных опухолей G1 – пять (11,9%). У 20 пациентов (40,8%) диагностировали прорастание опухоли за серозную оболочку и метастазы в регионарные лимфатические узлы, преимущественно при карциномах G2 и G3.

В слизистой оболочке желудка на разном удалении от опухолевого узла (рис. 1), в области проксимальной и дистальной линии резекции выявлены дисплазии низкой и высокой степени в сочетании с такими патологическими процессами как гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия, воспалительные и атрофические изменения.

На участках ткани с дисплазией низкой степени (рис. 2 А и В) выявлены следующие нарушения гисто- и цитоархитектоники: увеличение числа желез, неравномерное распределение их в строме, очаговая скученность, железы разделены соединительнотканными прослойками, форма их иногда изменена, имеются признаки извитости; эпителий желез однорядный с округлыми и/или слегка вытянутыми ядрами с компактным хроматином, митотическая активность выражена слабо, определяется не более трех фигур митоза (рис. 2. А, В).

В фокусах с дисплазией высокой степени, выявленной на расстоянии 1–2 см от опухоли, обнаруживались более выраженные нарушения гисто- и цитоархитектоники по сравнению с дисплазией низкой степени

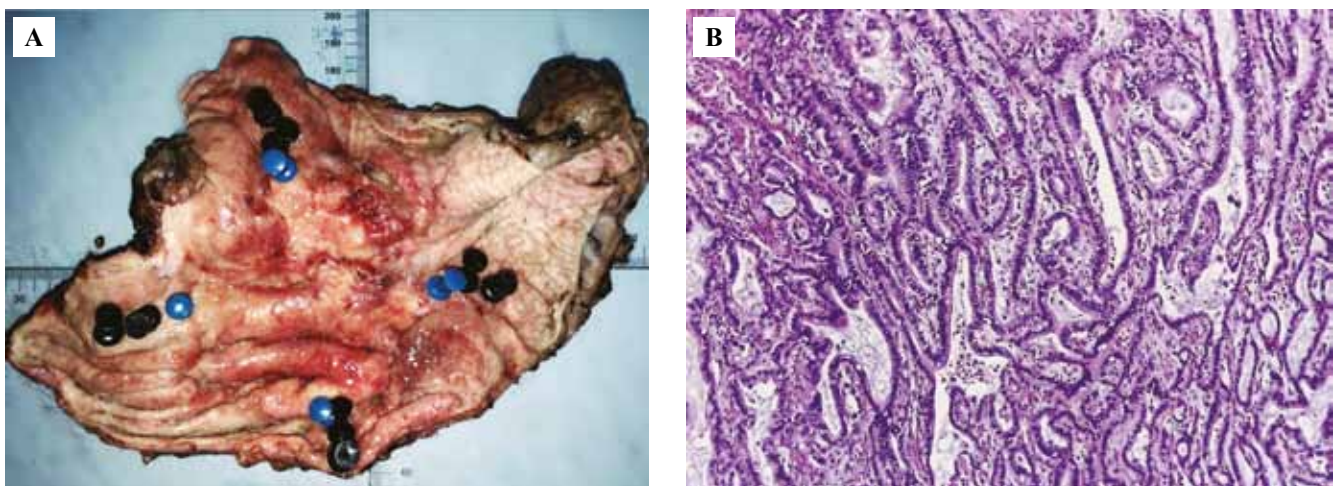


Рис. 1. Макро- (А) и микроскопические (В) изменения в СОЖ при аденокарциноме кишечного типа. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 1. Gross appearance (A) and microscopic (B) changes in the gastric mucosa in the intestinal type adenocarcinoma. H&E stain. $\times 100$

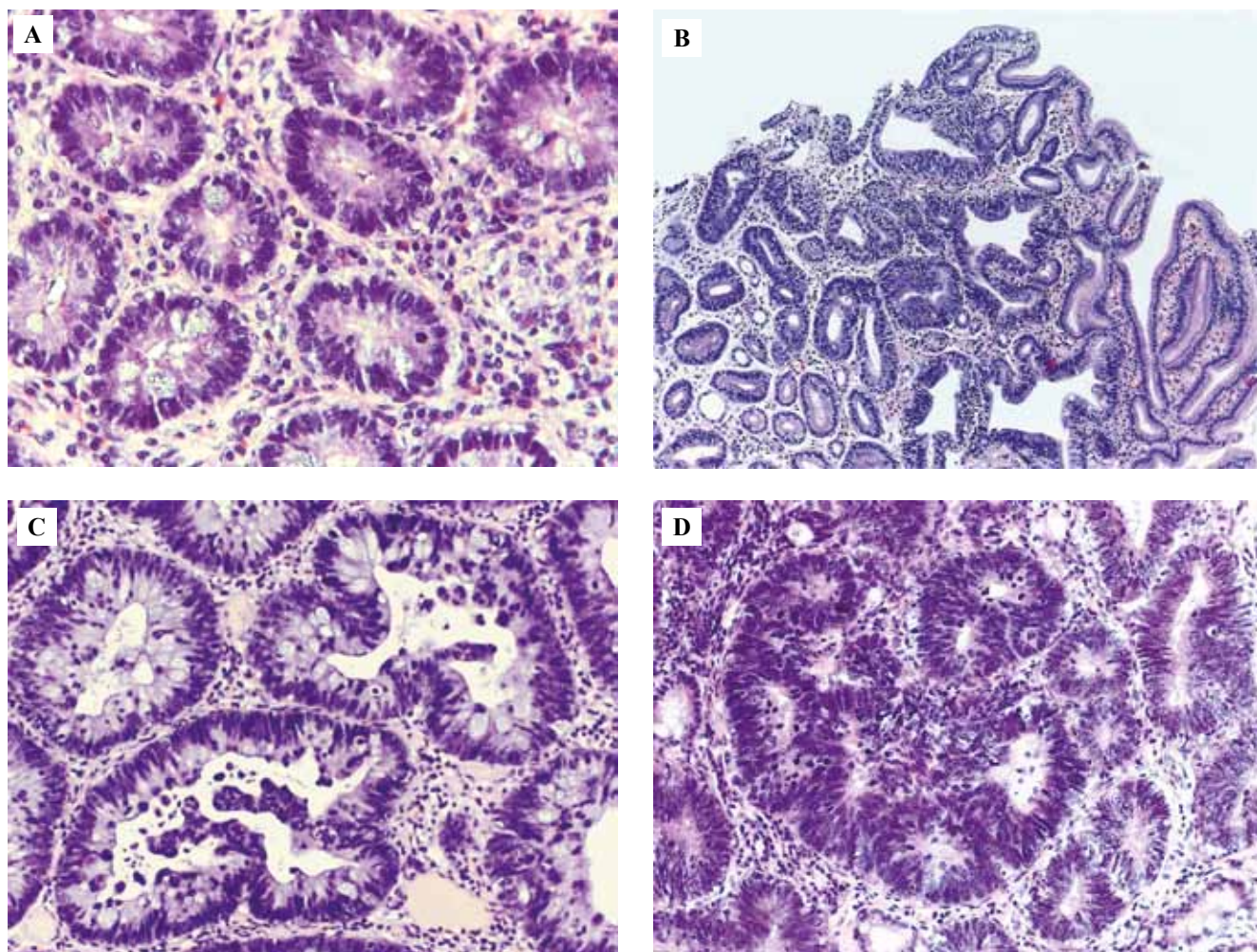


Рис. 2. Варианты диспластических изменений низкой (А, В) и высокой степени (С, D) в СОЖ при удалении от опухолевого узла. Окраска гематоксилином и эозином. А, С, D – $\times 200$, В – $\times 40$

Fig. 2. Variants of dysplastic changes low-grade (A, B) and high-grade dysplasia (C, D) at a distance from the tumor node. H&E stain, A, C, D – $\times 200$, B – $\times 40$

(рис. 2 С и D): изменения стратификации эпителия, соотношения стромы и числа желез, встречались железы разной величины и формы, расположенные хаотично, нередко «спинка к спинке», эффект «железа в железе», нередко имели место почкование, ветвление, пролиферация эпителия с формированием псевдопапиллярных структур, их удлинением и появлением зубчатости, кистозные изменения, формирование крибозных и крибриформных структур. Железы выстланы увеличенными столбчатыми клетками с минимальным количеством или отсутствием муцина, в псевдомногорядном эпителии – ядра округлой и овальной формы с дисперсным просветленным хроматином, расположенные на разных уровнях клетки, многие в апикальной части, обнаруживались выраженная клеточная и ядерная атипия, повышенная митотическая активность (3–5 фигур митоза и более).

При оценке распределения по возрасту подгрупп пациентов с дисплазией низкой и высокой степени выявлены два пика (рис. 3.) У пациентов с дисплазией

низкой степени первый пик приходился на 65–69 лет, второй – на период 75–79 лет, у пациентов с дисплазией высокой степени первый пик включал период 60–64 года, второй – 75–79 лет. Распределение числа наблюдений дисплазии низкой и высокой степени на разном удалении от опухолевого узла представлено на рисунке 4 и в таблице.

На участках слизистой оболочки желудка вне опухолевого узла на расстоянии 1 см и 2 см в 36 наблюдениях из 49 (73,5%) выявлены участки дисплазии низкой и высокой степени (рис. 4). Значительное количество диспластических изменений низкой (14 случаев) и высокой степени (15 наблюдений) обнаружено на расстоянии 1 см от опухолевого узла, всего 29 случаев дисплазий. При удалении от опухоли на 2 см в отдельных наблюдениях также были выявлены дисплазии низкой (три случая) и высокой степени (два случая), всего пять случаев дисплазий. В двух наблюдениях диспластические изменения низкой степени обнаружены в материале проксимальной линии резекции.

Изменение частоты встречаемости дисплазии эпителия низкой и высокой степени в СОЖ на расстоянии от опухолевого узла | Changes in the incidence of gastric low- and high-grade dysplasia in the adjacent gastric mucosa at a distance from the tumor node

Сравниваемые процессы: N1–N2 Compared processes: N1–N2	Число случаев N1 Number of N1 cases	Число случаев N2 Number of N2 cases	Коэффициент снижения N1–N2 N1–N2 reduction ratio	Уровень значимости p-value
Дисплазия низкой степени: 1–2 Gastric dysplasia, low-grade: 1–2	14	3	5	0,005
Дисплазия низкой степени: 1–3 Gastric dysplasia, low-grade : 1–3	14	1	14	0,001
Дисплазия низкой степени: 1–4 Gastric dysplasia, low-grade: 1–4	14	1	14	0,001
Дисплазия низкой степени: 2–3 Gastric dysplasia, low-grade: 2–3	3	1	–	–
Дисплазия низкой степени: 2–4 Gastric dysplasia, low-grade: 2–4	3	1	–	–
Дисплазия высокой степени: 1–2 Gastric dysplasia, high-grade: 1–2	15	2	8	0,005
Дисплазия высокой степени: 1–3 Gastric dysplasia, high-grade : 1–3	15	0	15/0	0,001
Дисплазия высокой степени: 1–4 Gastric dysplasia, high-grade: 1–4	15	0	15/0	0,001
Дисплазия высокой степени: 2–3 Gastric dysplasia, high-grade: 2–3	2	0	–	–
Дисплазия высокой степени: 2–4 Gastric dysplasia, high-grade: 2–4	2	0	–	–

Слизистая оболочка желудка на расстоянии от опухолевого узла: 1 – 1 см, 2 – 2 см, 3 – проксимальная линия резекции, 4 – дистальная линия резекции. Критерий хи-квадрат по Пирсону, N=49

Adjacent gastric mucosa at a distance from the tumor: 1 – 1 cm, 2 – 2 cm, 3 – proximal resection line, 4 – distal resection line. Pearson's chi-squared test, N = 49

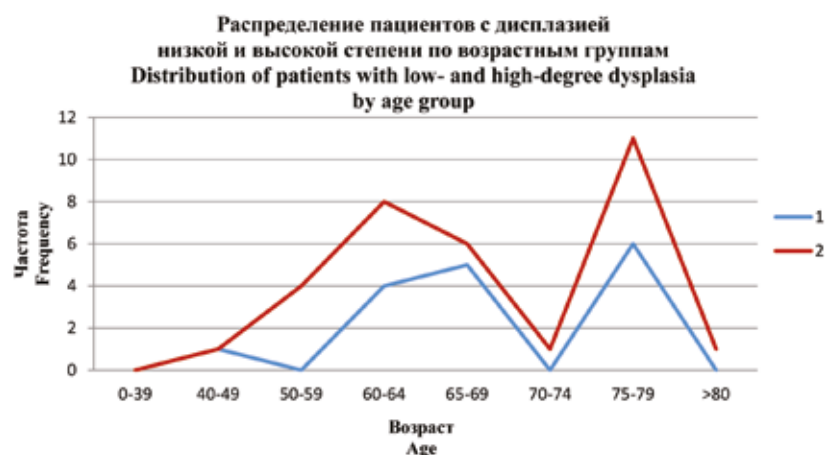


Рис. 3. Распределение по возрасту пациентов с дисплазией низкой и высокой степени в эпителии слизистой оболочки при удалении от опухолевого узла

Дисплазия низкой степени – 1, дисплазия высокой степени – 2

Fig. 3. Age distribution of the patients with low- and high-grade dysplasia in the mucosal epithelium at a distance from the tumor node
Low-grade gastric dysplasia – 1, high-grade gastric dysplasia – 2

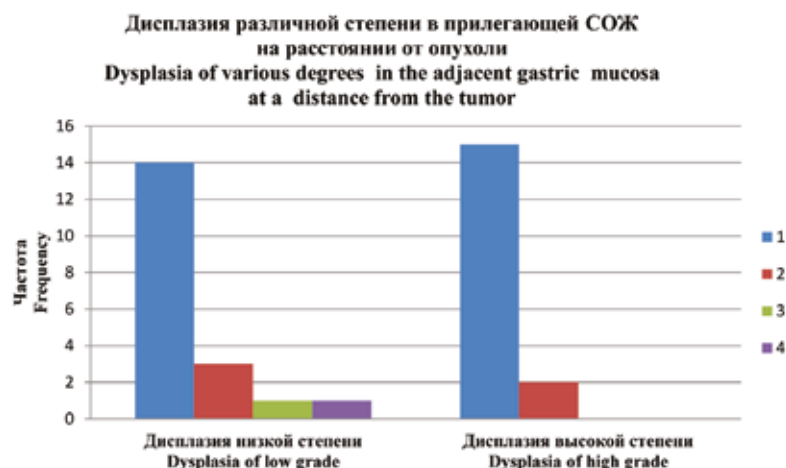


Рис. 4. Общее число наблюдений с дисплазией низкой и высокой степени, выявленной в СОЖ на расстоянии от опухоли.

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

Fig. 4. The total number of cases with gastric low- and high-grade dysplasia identified in the gastric mucosa at a distance from the tumor.

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

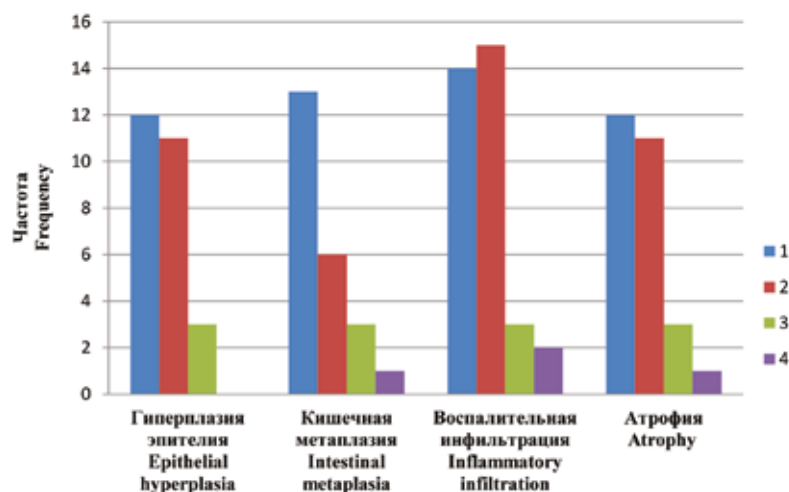


Рис. 5. Сочетание дисплазии низкой и высокой степени с фоновыми и предраковыми патологическими изменениями в слизистой оболочке желудка при удалении от опухолевого узла на 1 см и 2 см.

Дисплазия низкой степени (1 см) – 1, дисплазия высокой степени (1 см) – 2; дисплазия низкой степени (2 см) – 3, дисплазия высокой степени (2 см) – 4

Fig. 5. Association of low- and high-grade dysplasia with background and precancerous pathological alterations in the gastric mucosa at a 1- and 2-cm distance from the tumor.

Low-grade gastric dysplasia (1 cm) – 1; high-grade gastric dysplasia (1 cm) – 2; low-grade gastric dysplasia (2 cm) – 3; high-grade gastric dysplasia (2 cm) – 4

При удалении от опухолевого узла на расстоянии 2 см, а также в материале из линий резекций имело место достоверное уменьшение числа случаев дисплазий низкой и высокой степени, в 5 раз и более по сравнению с аналогичными показателями на расстоянии 1 см от опухоли (табл.).

Во всех указанных наблюдениях на участках ткани, прилегающей к опухолевому узлу, с диспластическими изменениями низкой и высокой степени (36 из 49) обнаружены фоновые и предраковые процессы – вос-

палительная инфильтрация, кишечная метаплазия, гиперплазия эпителия, атрофические изменения (рис. 5).

На расстоянии 1 см от опухолевого узла дисплазия низкой степени во всех 14 наблюдениях сочеталась с воспалительной инфильтрацией разной степени выраженности (со слабой 35,7%, с умеренной 21,4%, с сильной 42,9%), кишечной метаплазией (92,8%), гиперплазией эпителия (85,7%) и атрофией (85,7%). Диспластические изменения высокой степени во всех 15 случаях встречались в сочетании с воспалительным

инfiltrатом разной степени выраженности (со слабой 20%, с умеренной 46,6%, с сильной 33,4%), гиперплазией эпителия (73,3%), атрофией (73,3%), кишечной метаплазией (40%).

При удалении на 2 см от опухоли в слизистой оболочке желудка число случаев дисплазии низкой степени было значительно меньше (три наблюдения) по сравнению с участками ткани на расстоянии 1 см. Во всех указанных случаях обнаружена воспалительная инфильтрация разной степени выраженности (слабой – один случай, умеренной – один случай, сильной – один случай), гиперплазия эпителия, кишечная метаплазия и атрофия – в каждом из трех наблюдений. Дисплазия высокой степени (два случая) встречалась в сочетании с воспалительным инfiltrатом слабой и умеренной степени (по одному случаю), кишечной метаплазией и атрофией – по одному случаю.

Таким образом, диспластические изменения в СОЖ на расстоянии 1 см и 2 см в большинстве наблюдений ассоциированы с фоновыми и предраковыми изменениями – воспалительной инфильтрацией, кишечной метаплазией, гиперплазией эпителия и атрофией.

Заключение

При исследовании морфологических изменений в слизистой оболочке желудка при удалении от узла карцином желудка кишечного типа в 73,5% случаев выявлены диспластические изменения низкой и высокой степени. Распределение по возрасту пациентов с дисплазией низкой и высокой степени характеризовалось наличием двух пиков, первый из которых приходился на периоды 65–69 лет и 60–64 года, а второй наблюдался в возрасте 75–79 лет. На участках слизистой оболочки желудка вне опухолевого узла на расстоянии 1 см и 2 см диспластические изменения диагностированы в 69,4% наблюдений. Количество выявленных дисплазий низкой и высокой степени достоверно снижалось на расстоянии 2 см от опухоли, более чем в 5 раз по сравнению с тканями на расстоянии 1 см, в области линий резекции диспластические изменения низкой степени были диагностированы в двух наблюдениях, что указывает на необходимость учета данного факта при определении хирургической линии резекции. Во всех указанных выше наблюдениях на участках ткани, прилегающей к опухолевому узлу на расстоянии 1 см и 2 см, с диспластическими изменениями низкой и высокой степени, обнаружены фоновые и предраковые процессы – воспалительная инфильтрация, кишечная метаплазия, гиперплазия эпителия и атрофические изменения. Полученные данные свидетельствуют в пользу феномена полей канцеризации, указывают на необходимость дальнейшего изучения морфологических, молекулярных и генетических изменений в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухоли, с целью углубления сведений о механизмах канцерогенеза при раке желудка кишечного типа. Наряду с этим важное практическое значение имеет исследование

патологических изменений в области линий резекции при различных вариантах оперативных вмешательств по поводу неопластических заболеваний желудка.

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. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182–8. DOI: 10.1111/his.13975.
4. Шушвал М.С., Волкова Л.В., Ныжник Л.М., Мусатов А.А. Предопухольевые 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. Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Классификация эпителиальных опухолей желудка ВОЗ 2019 г., 5-е издание. *Архив патологии.* 2020;82(4):58–69. DOI: 10.17116/patol20208204158.
Danilova NV, Oleynikova NA, Malkov PG. 2019 WHO classification of gastric epithelial tumors, 5th edition. *Archive of Pathology.* 2020;82(4):58–69 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20208204158.
6. 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.
7. 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.
8. Pereira AL, Magalhães L, Moreira FC, Reis-das-Mercês L, Vidal AF, Ribeiro-Dos-Santos AM et al. Epigenetic field canceri-

- zation in gastric cancer: microRNAs as promising biomarkers. *J Cancer*. 2019;10(6):1560–9. DOI: 10.7150/jca.27457.
9. *Baba Y, Ishimoto T, Kurashige J, Iwatsuki M, Sakamoto Y, Yoshida N et al.* Epigenetic field cancerization in gastrointestinal cancers. *Cancer Lett*. 2016;375(2):360–6. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.03.009.
 10. *Fu DG.* Epigenetic alterations in gastric cancer (Review). *Mol Med Rep*. 2015;12(3):3223–30. DOI: 10.3892/mmr.2015.3816.
 11. *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.
 12. *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.
 13. *Sanz-Pamplona R, Berenguer A, Cordero D, Mollevi 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.
 14. *Grassi A, Perilli L, Albertoni L, Tessarollo S, Mescoli C, Urso EDL et al.* A coordinate deregulation of microRNAs expressed in mucosa adjacent to tumor predicts relapse after resection in localized colon cancer. *Mol Cancer*. 2018;17(1):17. DOI 10.1186/s12943-018-0770-8.
 15. *Magi-Galluzzi C, Maddala T, Falzarano SM, Cherbavaz DB, Zhang N, Knezevic D et al.* Gene expression in normal-appearing tissue adjacent to prostate cancers are predictive of clinical outcome: Evidence for a biologically meaningful field effect. *Oncotarget*. 2016;7(23):33855–65. DOI: 10.18632/oncotarget.8944.
 16. *Dinges SS, Vandergrift LA, Wu S, Berker Y, Habbel P, Taupitz M et al.* Metabolomic prostate cancer fields in HRMAS MRS-profiled histologically benign tissue vary with cancer status and distance to cancer. *NMR Biomed*. 2019;32(10):e4038. DOI: 10.1002/nbm.4038.
 17. *Reed MAC, Singhal R, Ludwig C, Carrigan JB, Ward DJ, Taniere P et al.* Metabolomic evidence for a field effect in histologically normal and metaplastic tissues in patients with esophageal adenocarcinoma. *Neoplasia*. 2017;19(3):165–74. DOI: 10.1016/j.neo.2016.11.003.
 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. *Li X, Gheinani AH, Adam RM.* A multi-omics approach to understanding the field effect in bladder cancer. *Transl Androl Urol*. 2019;8(6):775–8. DOI: 10.21037/tau.2019.07.11.
 20. *Valenzuela MA, Canales J, Corvalán AH, Quest AF.* Helicobacter pylori-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(45):12742–56. DOI: 10.3748/wjg.v21.i45.12742.
 21. *Oh JH, Rhyu MG, Kim SI, Yun MR, Shin JH, Hong SJ.* Gastric mucosal atrophy impedes housekeeping gene methylation in gastric cancer patients. *Cancer Res Treat*. 2019;51(1):267–79. DOI: 10.4143/crt.2018.085.
 22. *Wu R, Sun JY, Zhao LL, Fan ZN, Yang C.* Systematic identification of key functional modules and genes in gastric cancer. *Biomed Res Int*. 2020;2020:8853348. DOI: 10.1155/2020/8853348.
 23. *Pereira A, Moreira F, Vinasco-Sandova T, Cunha A, Vidal A, Ribeiro-dos-Santos AM et al.* miRNome reveals new insights into the molecular biology of field cancerization in gastric cancer. *Front Genet*. 2019;10:592. DOI: 10.3389/fgene.2019.00592.
 24. *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.
 25. *Шушвал М.С., Волкова Л.В., Ныжник Л.М., Мусатов А.А.* Исследование особенностей строения центральных и периферических отделов карцином желудка. Вестник новых медицинских технологий. 2020;4:11–15. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16660.
 - Shushval MS, Volkova LV, Nyzhnik LM, Musatov AA.* Study of peculiarities of structure of central and peripheral areas of stomach carcinomas. Journal of new medical technologies. 2020;4:11–15 (In Russ.). DOI: 0.24411/2075-4094-2020-16660.

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 им. 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>