

Иммуногистохимические предикторы аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода

К.С. Масленкина¹, Л.М. Михалева¹, М.С. Науменко¹, М.Ю. Гушин¹,
В.В. Печникова¹, А.С. Конторщиков¹, К.Ю. Мидибер^{1,2}, А.Е. Бирюков¹

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Резюме. Введение. Во всем мире растет показатель заболеваемости раком пищевода, при этом данную патологию чаще всего выявляют на поздних стадиях, что определяет плохой прогноз и низкую 5-летнюю выживаемость. Это ведет к необходимости поиска предикторов аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода. Целью нашего исследования было оценить иммуногистохимический профиль маркеров, определяющих дифференцировку и биологическое поведение этих новообразований.

Материалы и методы. В исследование вошли 100 пациентов с морфологически подтвержденным раком пищевода. Биопсированные фрагменты слизистой оболочки пищевода, полученные при эзофагогастродуоденоскопии, фиксировали в 10% забуференном формалине. Проводилось окрашивание гистологических срезов гематоксилином и эозином, а также реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим по стандартной методике. Выполнялось иммуногистохимическое окрашивание с маркерами p53, p16, Ki67, CK5/6, p63, MUC5AC, MUC6, MUC2.

Результаты. Из 100 пациентов у 40 диагностирован плоскоклеточный рак, у 53 аденокарцинома пищевода, у семи анапластический рак. Высокий уровень реакции на p53 выявлен у 45,83% пациентов с плоскоклеточным раком и у 50% пациентов с аденокарциномой пищевода (различия статистически незначимые). В обоих типах рака пищевода гиперреакция на p16 несколько чаще встречалась у пациентов с низким уровнем реакции на p53 и преобладала у пациентов с аденокарциномой. Высокий уровень выраженности реакции на Ki67 чаще наблюдался при p53+ в обоих гистологических типах рака пищевода.

Заключение. Определение уровня реакции на иммуногистохимические маркеры p53, p16 и Ki67 в аденокарциноме и плоскоклеточном раке пищевода представляет ценность для установления прогноза заболевания.

Ключевые слова: рак пищевода, аденокарцинома пищевода, плоскоклеточный рак пищевода, прогноз, иммуногистохимические маркеры, p53

Для корреспонденции: Ксения Сергеевна Масленкина. E-mail: ksusha-voi@yandex.ru

Для цитирования: Масленкина К.С., Михалева Л.М., Науменко М.С., Гушин М.Ю., Печникова В.В., Конторщиков А.С., Мидибер К.Ю., Бирюков А.Е. Иммуногистохимические предикторы аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода. Клини. эксп. морфология. 2025;14(5):30–38. DOI: 10.31088/CEM2025.14.5.30-38.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 12.05.2025. Получена после рецензирования 06.06.2025. Принята в печать 27.06.2025.

Immunohistochemical predictors of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus

K.S. Maslenkina¹, L.M. Mikhaleva¹, M.S. Naumenko¹, M.Yu. Gushchin¹,
V.V. Pechnikova¹, A.S. Kontorshchikov¹, K.Yu. Midiber^{1,2}, A.E. Birukov¹

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. The incidence of esophageal cancer is rising worldwide; however, this disease is often diagnosed at advanced stages, which leads to poor prognosis and low 5-year survival. Thus, the search for prognostic predictors for both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus is necessary. The aim of our study was to evaluate the immunohistochemical profile of markers that define differentiation and biological behavior of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus.

Materials and methods. The research included 100 patients with morphologically proven esophageal cancer. Biopsy specimens of esophageal mucosa obtained during EGDS were fixed in 10% buffered formalin and stained with hematoxylin and eosin and combined PAS/Alcian blue. We performed immunohistochemical evaluation with the following markers: p53, p16, Ki-67, CK5/6, p63, MUC5AC, MUC6, and MUC2.

Results. Forty patients had squamous cell carcinoma, 53 adenocarcinoma, and 7 anaplastic cancer. High p53 expression was shown in 45.83% of patients with squamous cell cancer and in 50% of patients with adenocarcinoma (no statistical difference: $p > 0.05$, Fisher's test). High p16 IHC level prevailed in adenocarcinoma (54% vs. 8.33%, $p < 0.05$, Fisher's test). In both cancer types, high p16 IHC level was more common in patients with low p53 IHC level. High Ki-67 more often coincided with high p53 IHC levels in both histological types of esophageal cancer ($p < 0.01$, Fisher's test).

Conclusion. Immunohistochemical evaluation with p53, p16, and Ki-67 in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma provides valuable information for disease prognosis.

Keywords: esophageal cancer, esophageal adenocarcinoma, esophageal squamous cell carcinoma, prognosis, immunohistochemical markers, p53

Corresponding author: Ksenia S. Maslenkina. E-mail: ksusha-voi@yandex.ru

For citation: Maslenkina K.S., Mikhaleva L.M., Naumenko M.S., Guschin M.Yu., Pechnikova V.V., Kontorschikov A.S., Midiber K.Yu., Birukov A.E. Immunohistochemical predictors of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. Clin. exp. morphology. 2025;14(5):30–38 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.5.30-38.

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

Received 12.05.2025. **Received in revised form** 06.06.2025. **Accepted** 27.06.2025.

Введение

В настоящее время рак пищевода находится на восьмом месте по частоте заболеваемости и на шестом месте среди причин смерти от онкологических заболеваний [1]. По данным проекта «Глобальная заболеваемость раком, смертность и распространенность», в 2020 году стандартизованная по возрасту заболеваемость раком пищевода составила 6,3 на 100 000 человек, а смертность от рака пищевода – 5,6 на 100 000 человек [2]. Плоскоклеточный рак пищевода составляет около 85% всех диагностированных случаев, вторым гистологическим типом по встречаемости (14%) является аденокарцинома пищевода, в ряде европейских стран выходящая на первое место по частоте заболеваемости. Рак пищевода часто диагностируют на поздних стадиях заболевания (по данным Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER), в 32% вновь диагностированных случаев рака пищевода определяются метастазы в регионарных лимфатических узлах и в 38% отдаленные метастазы [3]), что определяет плохой прогноз онкологического заболевания. 5-летняя выживаемость у пациентов с раком пищевода составляет лишь 21,6%.

Плоскоклеточный рак и аденокарцинома пищевода отличаются по молекулярно-биологическим и генетическим параметрам. К общим факторам риска возникновения относятся мужской пол, курение, ахалазия, низкий уровень употребления овощей и фруктов, избыточное поступление с пищей нитрозаминосоединений [4–6]. К факторам риска развития плоскоклеточного рака пищевода также относят употребление алкоголя и низкий социально-экономический статус. В свою очередь, аденокарцинома развивается у пациентов с пищеводом Барретта на фоне длительно суще-

ствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и часто связана с ожирением [7–10].

Несмотря на разные клеточные источники развития плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода (дисплазия многослойного плоского эпителия и дисплазия при пищеводном Барретта), общность в их канцерогенезе представляют нарушения гена *TP53* [11]. Так, мутации *TP53* обнаружены в 91% случаев плоскоклеточного рака и 69–72% случаев аденокарциномы пищевода [12–14]. Мутации гена *TP53*, по-видимому, являются иницирующими событиями канцерогенеза, так как они широко представлены как при пренеопластических изменениях многослойного плоского эпителия, так и при пищеводном Барретта (даже без дисплазии) у пациентов, у которых в дальнейшем развилась тяжелая дисплазия и аденокарцинома пищевода [11, 13, 15]. Во многих исследованиях убедительно показана связь нарушенной экспрессии p53 с наличием дисплазии и ее прогрессированием до аденокарциномы при пищеводном Барретта [16, 17]. Повышенный уровень иммуногистохимической реакции на p53 ассоциирован с более плохим прогнозом и низкой выживаемостью у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода [18–20]. В свою очередь, при аденокарциноме пищевода aberrantная иммуногистохимическая реакция на p53 ассоциирована с более низкой общей и безрецидивной выживаемостью [21], но также и с хорошим ответом на неоадьювантную химиотерапию [22].

Инактивация гена-регулятора клеточного цикла *CDKN2A* путем мутации, делеции или эпигенетического сайленсинга выявлена в 76% случаев рака пищевода (включая и плоскоклеточные карциномы, и аденокарциномы пищевода) [12]. Отмечено усиление реакции на p16/Rb в ряду неизмененный многослойный плоский

эпителий–эзофагит–дисплазия/карцинома *in situ* многослойного плоского эпителия–плоскоклеточный рак пищевода [23]. Также выявлена aberrантная реакция на p16 при пищеводе Барретта [24]. Показано, что повышенная реакция на p16 в плоскоклеточном раке пищевода связана с более высокой общей и безрецидивной выживаемостью, чаще наблюдается на I–II стадиях заболевания и более характерна для высоко- и умереннодифференцированных опухолей [25]. Высокий индекс Ki67 и отсутствие экспрессии p16 определяют у пациентов с более низкой выживаемостью [26]. Таким образом, иммуногистохимическое исследование с маркерами p53, p16 и Ki67 дает важную информацию о степени агрессивности поведения обоих наиболее частых гистологических типов рака пищевода.

Целью нашего исследования было оценить иммуногистохимический профиль маркеров, определяющих дифференцировку и биологическое поведение плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (протокол № 8 от 20.10.2022). В исследование вошли 100 пациентов с морфологически подтвержденным раком пищевода. Для верификации диагноза пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с биопсией. Биопсированные фрагменты фиксировали в 10% забуференном формалине. Материал проходил рутинную проводку, заливку в парафиновые блоки, микротомиию с толщиной срезов 3 мкм. Проводилось окрашивание гистологических срезов гематоксилином и эозином, а также реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим по стандартной методике. Выполнялась иммуногистохимическая реакция с маркерами p53 (D0-7, Leica Biosystems Newcastle, Великобритания), p16 (E6H4, Roche/Ventana, США), Ki67 (MM-1, Leica Biosystems Newcastle, Великобритания), CK5/6 (XM26, Leica Biosystems Newcastle, Великобритания), p63 (4A4, Roche/Ventana, США), MUC5AC (MRQ-19, Cell Marque, США), MUC6 (MRQ-20, Cell Marque, США), MUC2 (MRQ-18, Cell Marque, США). Уровень выраженности реакции на p53 оценивался по шкале IRS (immunoreactivity scale, иммунореактивная шкала), где $IRS = A \times B$, что включает анализ количества иммунопозитивных клеток (A , $\leq 10\%$ – 1 балл, 11–49% – 2 балла, 50–79% – 3 балла, $\geq 80\%$ – 4 балла) и степень интенсивности ядерного окрашивания (B , негативное окрашивание – 0, слабое окрашивание – 1, окрашивание умеренной интенсивности – 2, интенсивное окрашивание – 3) [18]. Низкий уровень выраженности реакции на p53 определялся при $IRS \leq 6$, а высокий – при $IRS > 6$. Уровень выраженности реакции на Ki67 (индекс пролиферации) оценивался как низкий при положительной

реакции в $< 30\%$ опухолевых клеток и как высокий при уровне положительной реакции в $\geq 30\%$ опухолевых клеток. Уровень выраженности реакции на p16 оценивался и в ядре, и в цитоплазме опухолевой клетки. Повышенный уровень p16 отмечался при положительной реакции в $\geq 70\%$ опухолевых клеток, очаговая реакция – при положительном окрашивании $< 70\%$ опухолевых клеток, негативным считалось полное отсутствие реакции на p16 в опухолевых клетках. Положительной реакцией на CK5/6, p63, MUC5AC, MUC6 и MUC2 считалась при относительном числе окрашенных клеток $> 1\%$. Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследование вошли 100 пациентов с раком пищевода в возрасте от 40 до 93 лет. Медиана возраста соответствовала 71,5 года [64,75–79 лет]. Соотношение мужчин и женщин составило 67 к 33 (2:1). У 40 пациентов диагностирован плоскоклеточный рак, у 53 – аденокарцинома пищевода, у семи – анапластический рак. В группе с плоскоклеточным раком и аденокарциномой пищевода относительное число пациентов с различной степенью дифференцировки опухоли значительно не отличалось ($p > 0,05$, табл. 1).

Иммуногистохимическое исследование выполнено для 74 пациентов: 50 с аденокарциномой пищевода и 24 с плоскоклеточным раком пищевода (рис. 1). У всех пациентов с плоскоклеточным раком выявлена позитивная реакция к маркерам плоскоклеточной дифференцировки (CK5/6 и p63), реакция на муцины (MUC5AC, MUC6 и MUC2) была негативной. У пациентов с аденокарциномой пищевода отмечалась негативная реакция на CK5/6 и p63, а реакция на муцины распределялась следующим образом: на MUC5AC выявлена у 78% пациентов, на MUC6 у 52% пациентов и на MUC2 у 38% пациентов, негативная реакция на муцины отмечена у 10% пациентов. Высокий уровень реакции на p53 (рис. 2) выявлен у 11 пациентов с плоскоклеточным

Таблица 1 | Table 1

Распределение опухолей по степени дифференцировки | Distribution of tumors based on their grade

	Плоскоклеточная карцинома Squamous cell carcinoma	Аденокарцинома Adenocarcinoma
Высокодифференцированная Well differentiated	8 (20%)	9 (16,98%)
Умереннодифференцированная Moderately differentiated	23 (57,5%)	24 (45,28%)
Низкодифференцированная Poorly differentiated	9 (22,5%)	20 (37,74%)
Всего Total	40	53

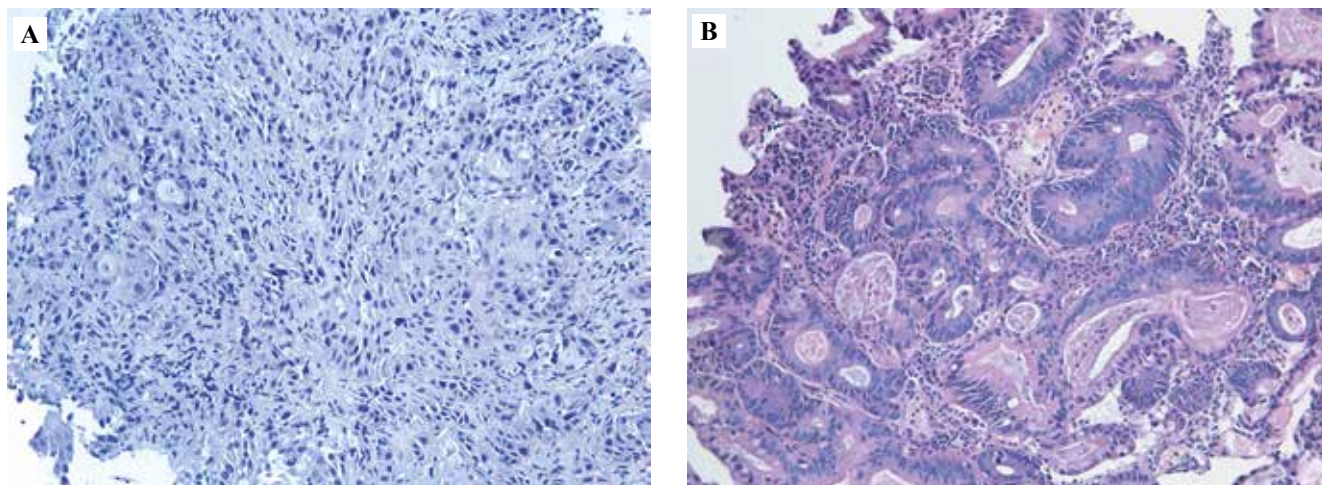


Рис. 1. А – плоскоклеточный рак пищевода, В – аденокарцинома пищевода. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
 Fig. 1. A – squamous cell carcinoma of the esophagus, B – adenocarcinoma of the esophagus. H&E stain, $\times 200$

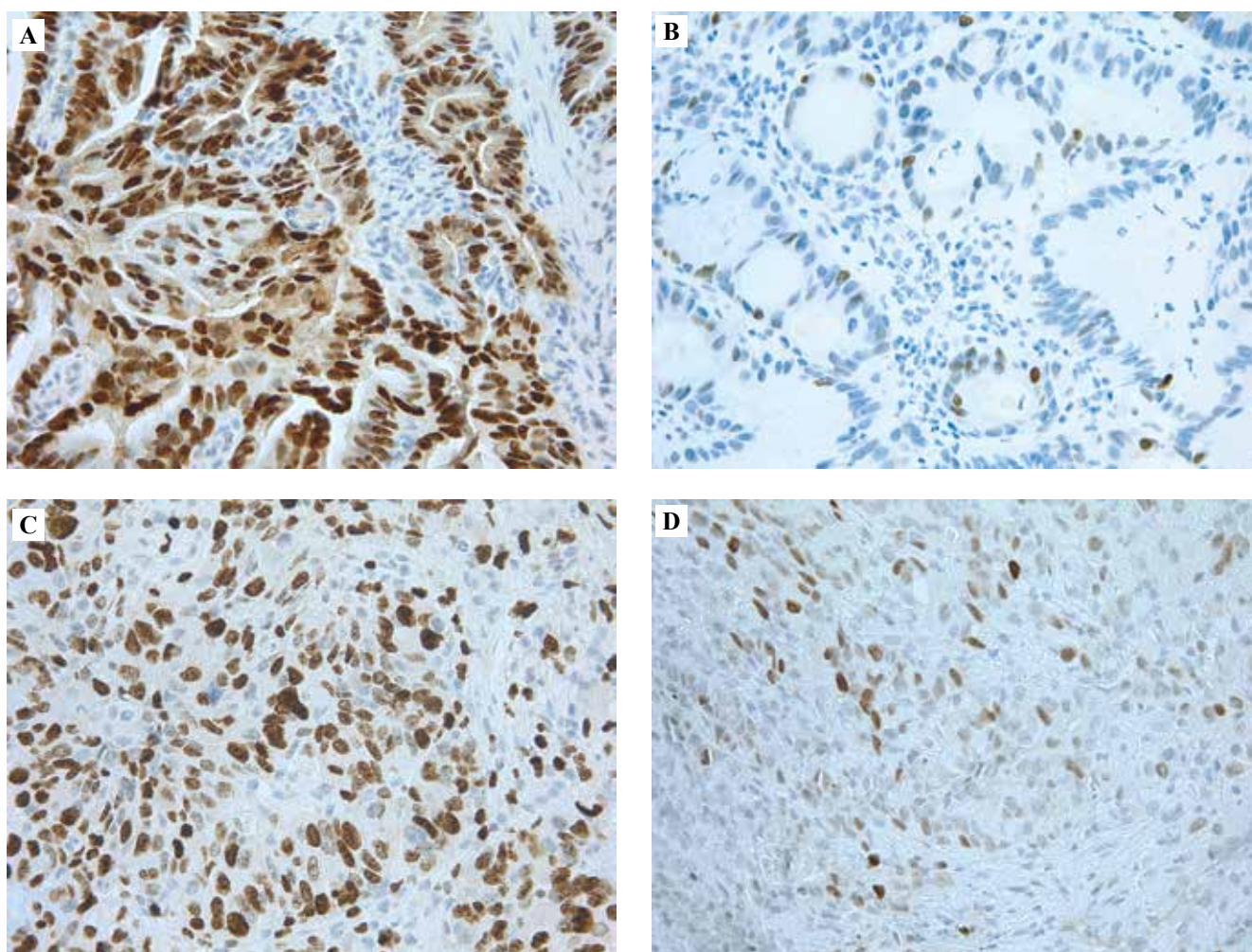


Рис. 2. А – высокий уровень выраженности реакции на p53 в аденокарциноме пищевода, В – низкий уровень выраженности реакции на p53 в аденокарциноме пищевода, С – высокий уровень выраженности реакции на p53 в плоскоклеточном раке пищевода, D – низкий уровень выраженности реакции на p53 в плоскоклеточном раке пищевода. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$

Fig. 2. A – high p53 IHC expression in esophageal adenocarcinoma, B – low p53 IHC expression in esophageal adenocarcinoma, C – high p53 IHC expression in esophageal squamous cell carcinoma, D – low p53 IHC expression in esophageal squamous cell carcinoma. IHC, $\times 400$

раком пищевода (45,83%) и у 25 пациентов с аденокарциномой пищевода (50%) (различия статистически незначимые, $p>0,05$). Повышенный уровень реакции на p16 (рис. 3) отмечен у 27 пациентов с аденокарциномой пищевода (54%) и лишь у двух пациентов с плоскоклеточным раком пищевода (8,33%), полное от-

сутствие реакции на p16 не выявлено ни у одного из пациентов. В обоих типах рака пищевода повышенный уровень реакции на p16 несколько чаще встречался у пациентов с низким уровнем реакции на p53 (табл. 2), однако различия статистически незначимы. Уровень выраженности реакции на Ki67 в опухолях варьировал

Таблица 2 | Table 2

Соотношение уровня выраженности реакции на p16 и p53 в обоих гистологических типах карциномы пищевода |
Correlation between p16 and p53 expression levels in both histological types of esophageal cancer

	Повышенная реакция на p16 High p16 IHC expression	Очаговая реакция на p16 Focal reaction to p16
Низкий уровень выраженности реакции на p53 Low p53 IHC expression	17	21
Высокий уровень выраженности реакции на p53 High p53 IHC expression	12	24

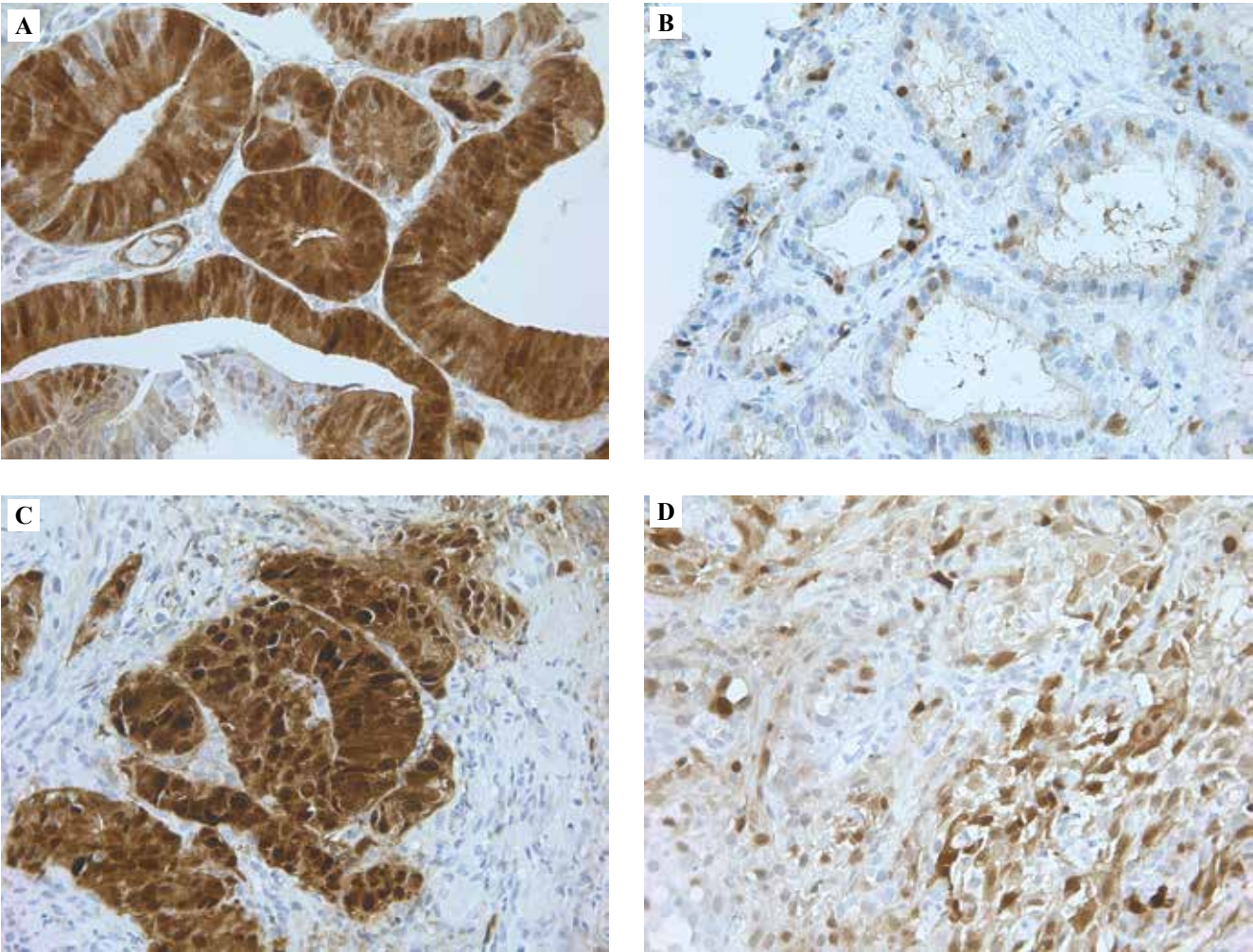


Рис. 3. А – выраженная реакция на p16 в аденокарциноме пищевода, В – очаговая реакция на p16 в аденокарциноме пищевода, С – выраженная реакция на p16 в плоскоклеточном раке пищевода, Д – очаговая реакция на p16 в плоскоклеточном раке пищевода. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$
Fig. 3. A – high p16 IHC expression in esophageal adenocarcinoma, B – focal reaction to p16 in esophageal adenocarcinoma, C – high p16 IHC expression in esophageal squamous cell carcinoma, D – focal reaction to p16 in esophageal squamous cell carcinoma. IHC, $\times 400$

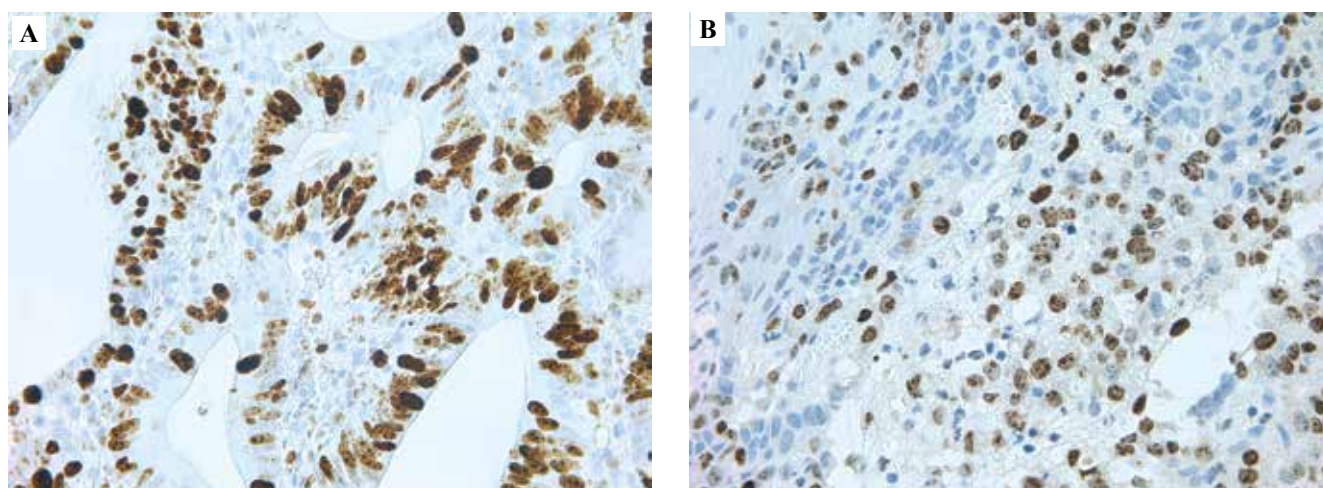


Рис. 4. А – высокий уровень реакции на Ki67 в аденокарциноме пищевода, В – высокий уровень реакции на Ki67 в плоскоклеточном раке пищевода. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$

Fig. 4. A – high Ki-67 IHC expression in esophageal adenocarcinoma, B – high Ki-67 IHC expression in esophageal squamous cell carcinoma. IHC, $\times 400$

Таблица 3 | Table 3

Соотношение уровня выраженности реакции на Ki67 и p53 в обоих гистологических типах карциномы пищевода |
Correlation between Ki-67 and p53 reaction levels in both histological types of esophageal carcinoma

	Уровень реакции на Ki67 <30% Reaction to Ki-67 <30%	Уровень реакции на Ki67 $\geq 30\%$ Reaction to Ki-67 $\geq 30\%$
Низкий уровень реакции на p53 Low p53 IHC expression	12	26
Высокий уровень реакции на p53 High p53 IHC expression	2	34

от 18 до 95%. Выраженная реакция на Ki67 (рис. 4) чаще наблюдалась при высоком уровне реакции на p53 в обоих гистологических типах рака пищевода ($p < 0,01$, табл. 3).

Обсуждение

Высокий уровень выраженности реакции на p53 выявлен нами в 45,83% случаев плоскоклеточного рака пищевода и 50% наблюдений аденокарциномы, что подтверждает важную роль белка p53 и гена *TP53* в канцерогенезе разных гистологических типов рака пищевода. Так, известно, что мутации гена *TP53* являются иницирующим событием пренеопластической трансформации при пищеводе Барретта и могут выявляться у прогрессоров раньше, чем морфологическая картина дисплазии низкой степени в метаплазированном сегменте [13, 15]. Мутации гена *TP53* также представляют собой наиболее частое генетическое событие при дисплазии многослойного плоского эпителия и плоскоклеточном раке пищевода [11]. Потеря контроля над репарацией ДНК и апоптозом в результате нарушения функции и проявление различных про-онкогенных эффектов мутантного белка p53 [27] зна-

чительно ускоряют злокачественную трансформацию и онкогенез в пищеводе. Вместе с тем высокий уровень реакции на p53 связан с более низкой выживаемостью при плоскоклеточном раке и аденокарциноме пищевода [18, 19, 21].

Мутации гена *CDKN1A* также довольно распространены как при плоскоклеточном раке, так и при аденокарциноме пищевода [12]. Повышенная реакция на продукт этого гена p16 связана с более низкой стадией плоскоклеточной карциномы и более высокой выживаемостью [25]. При этом в отличие от плоскоклеточного рака шейки матки, а также головы и шеи связь между экспрессией p16 и выявлением вируса папилломы человека в плоскоклеточной карциноме пищевода убедительно не показана [28]. Согласно другим работам, вирус папилломы человека может играть роль в развитии плоскоклеточной карциномы пищевода [29]. В то же время есть данные, которые отрицают связь выявления данной инфекции и повышенной реакции на p53 и p16 с прогнозом плоскоклеточного рака пищевода [28, 30].

В нашем исследовании повышенная реакция на p16 преобладала при аденокарциноме пищевода и тенденционно выявлялась чаще при низком уровне выражен-

ности реакции на p53 в обоих гистологических типах рака пищевода. Полная потеря реакции на p16 нами не обнаружена. По данным литературы, потеря реакции на p16 и высокий индекс пролиферации связаны с плохим прогнозом обоих гистологических типов рака пищевода [26]. Высокий индекс пролиферации в нашем исследовании был связан с высоким уровнем выраженности на p53. Таким образом, иммуногистохимическое исследование с маркерами p53, p16 и Ki67 имеет прогностическую ценность при обоих наиболее частых гистологических типах рака пищевода. При этом требуется проведение дальнейших, в том числе проспективных, исследований для более глубокого изучения прогностических факторов при раке пищевода.

Заключение

Определение экспрессии иммуногистохимических маркеров p53, p16 и Ki67 в аденокарциноме и плоскоклеточном раке пищевода представляет ценность для установления прогноза заболевания.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.М. Михалева, К.С. Масленкина.

Сбор и обработка материала – К.С. Масленкина, М.С. Наumenko, М.Ю. Гушин, В.В. Печникова, А.С. Конторщиков, К.Ю. Мидибер, А.Е. Бирюков.

Написание текста – К.С. Масленкина.

Редактирование – Л.М. Михалева.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.M. Mikhaleva, K.S. Maslenkina.

Collected the data and performed the analysis – K.S. Maslenkina, M.S. Naumenko, M.Yu. Gushchin, V.V. Pechnikova, A.S. Kontorshchikov, K.Yu. Midiber, A.E. Birukov.

Wrote the paper – K.S. Maslenkina.

Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Liu CQ, Ma YL, Qin Q, Wang PH, Luo Y, Xu PF et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer*. 2023;14(1):3–11. DOI: 10.1111/1759-7714.14745.
2. Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J et al. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*. 2022;163(3):649–58.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.054.
3. SEER Cancer Stat Facts: esophageal cancer. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html> (accessed 06.05.2025).
4. Jiang W, Zhang B, Xu J, Xue L, Wang L. Current status and perspectives of esophageal cancer: a comprehensive review. *Cancer Commun (Lond)*. 2025;45(3):281–331. DOI: 10.1002/cac2.12645.
5. Wang SM, Katki HA, Graubard BI, Kahle LL, Chaturvedi A, Matthews CE et al. Population attributable risks of subtypes of esophageal and gastric cancers in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(9):1844–52. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001355.
6. Tustumi F, Bernardo WM, da Rocha JRM, Szachnowicz S, Seguro FC, Bianchi ET et al. Esophageal achalasia: a risk factor for carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017;30(10):1–8. DOI: 10.1093/dote/dox072.
7. Antonios K, Aintabi D, McNally P, Berinstein E, Dutta P, Sampson N et al. Risk factors for the development of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2025;8(3):e70168. DOI: 10.1002/cnr2.70168.
8. Ko MT, Thomas T, Holden E, Beales ILP, Alexandre L. The association between obesity and malignant progression of Barrett's esophagus: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(5):726–38.e28. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.07.041.
9. Maslyonkina KS, Konyukova AK, Alexeeva DY, Sinelnikov MY, Mikhaleva LM. Barrett's esophagus: the pathomorphological and molecular genetic keystones of neoplastic progression. *Cancer Med*. 2022;11(2):447–78. DOI: 10.1002/cam4.4447.
10. Maslenkina K, Mikhaleva L, Naumenko M, Vandysheva R, Gushchin M, Atiakshin D et al. Signaling pathways in the pathogenesis of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9304. DOI: 10.3390/ijms24119304.
11. Liu X, Zhang M, Ying S, Zhang C, Lin R, Zheng J et al. Genetic alterations in esophageal tissues from squamous dysplasia to carcinoma. *Gastroenterology*. 2017;153(1):166–77. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.033.
12. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017;541(7636):169–75. DOI: 10.1038/nature20805.
13. Weaver MJ, Ross-Innes CS, Shannon N, Lynch AG, Forshaw T, Barbera M et al. Ordering of mutations in preinvasive disease stages of esophageal carcinogenesis. *Nat Genet*. 2014;46(8):837–43. DOI: 10.1038/ng.3013.
14. Dulak AM, Stojanov P, Peng S, Lawrence MS, Fox C, Stewart C et al. Exome and whole-genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity. *Nat Genet*. 2013;45(5):478–86. DOI: 10.1038/ng.2591.
15. Stachler MD, Camarda ND, Deitrick C, Kim A, Agoston AT, Odze RD et al. Detection of mutations in Barrett's esophagus before progression to high-grade dysplasia or adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018;155(1):156–67. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.047.
16. Duits LC, Lao-Sirieix P, Wolf WA, O'Donovan M, Galeano-Dalmau N, Meijer SL et al. A biomarker panel predicts progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus*. 2019;32(1):doy102. DOI: 10.1093/dote/doy102.
17. Choi Y, Bedford A, Pollack S. The aberrant expression of biomarkers and risk prediction for neoplastic changes in Barrett's esophagus-dysplasia. *Cancers (Basel)*. 2024;16(13):2386. DOI: 10.3390/cancers16132386.

18. Sankalecha TH, Gupta SJ, Gaikwad NR, Shirole NU, Kothari HG. Yield of p53 expression in esophageal squamous cell cancer and its relationship with survival. *Saudi J Gastroenterol*. 2017; 23(5):281–6. DOI: 10.4103/sjg.SJG_56_17.
19. Ye J, Zhang L, Li Z, Lin R, Song Y, Ni H et al. High expression of MDM2 and the p53 protein is predictive biomarkers for poor prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2021;13:2733–44. DOI: 10.2147/CMAR.S280326.
20. Jin Y, Zhao X, Song X, Wang R, Fan Z, Wang P et al. The high expression of p53 is predictive of poor survival rather TP53 mutation in esophageal squamous cell carcinoma. *J Oncol*. 2023;2023:3801526. DOI: 10.1155/2023/3801526.
21. Ten Kate FJC, Suzuki L, Dorssers LCJ, Dinjens WNM, Jones DTW, Nieboer D et al. Pattern of p53 protein expression is predictive for survival in chemoradiotherapy-naïve esophageal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(61):104123–35. DOI: 10.18632/oncotarget.22021.
22. van Olphen SH, Biermann K, Shapiro J, Wijnhoven BP, Toxopeus EL, van der Gaast A et al. P53 and SOX2 protein expression predicts esophageal adenocarcinoma in response to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg*. 2017;265(2):347–55. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001625.
23. Müller LB, Meurer L, Lopes AB, Antunes LC, Vanazzi S, Fagundes RB. Stepwise expression of CDKN2A and RB1 proteins in esophageal mucosa from patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22(9):669–73. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000011.
24. Shi XY, Bhagwadeen B, Leong AS. p16, cyclin D1, Ki-67, and AMACR as markers for dysplasia in Barrett esophagus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2008;16(5):447–52. DOI: 10.1097/PAI.0b013e318168598b.
25. Wang L, Li J, Yu X, Zhang Z, Pang L, Li S et al. Prognostic significance of overexpressed p16(INK4A) in esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Biomark Med*. 2016;10(5):537–46. DOI: 10.2217/bmm-2015-0057.
26. Jacobsen F, Kohsar J, Gebauer F, Kluth M, Hube-Magg C, Simon R et al. Loss of p16 and high Ki67 labeling index is associated with poor outcome in esophageal carcinoma. *Oncotarget*. 2020;11(12):1007–16. DOI: 10.18632/oncotarget.27507.
27. Tanaka T, Watanabe M, Yamashita K. Potential therapeutic targets of TP53 gene in the context of its classically canonical functions and its latest non-canonical functions in human cancer. *Oncotarget*. 2018;9(22):16234–47. DOI: 10.18632/oncotarget.24611.
28. Pastrez PRA, Mariano VS, da Costa AM, Silva EM, Scapulatempo-Neto C, Guimarães DP et al. The relation of HPV infection and expression of p53 and p16 proteins in esophageal squamous cells Carcinoma. *J Cancer*. 2017;8(6):1062–70. DOI: 10.7150/jca.17080.
29. Zhao H, Wei Y, Zhang J, Zhang K, Tian L, Liu Y et al. HPV16 infection promotes the malignant transformation of the esophagus and progression of esophageal squamous cell carcinoma. *J Med Virol*. 2023;95(10):e29132. DOI: 10.1002/jmv.29132.
30. da Costa AM, Fregnani JHTG, Pastrez PRA, Mariano VS, Silva EM, Neto CS et al. HPV infection and p53 and p16 expression in esophageal cancer: are they prognostic factors? *Infect Agent Cancer*. 2017;12:54. DOI: 10.1186/s13027-017-0163-4.

Информация об авторах

Ксения Сергеевна Масленкина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Максим Сергеевич Науменко – аспирант по специальности «патологическая анатомия» НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Михаил Юрьевич Гущин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Валентина Викторовна Печникова – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Андрей Сергеевич Конторщикова – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Константин Юрьевич Мидибер – кандидат медицинских наук, заведующий группой патоморфологических и иммуногистохимических исследований референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Андрей Евгеньевич Бирюков – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Ksenia S. Maslenkina – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Maxim S. Naumenko – Postgraduate Student in Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0009-0007-9071-1613>

Mikhail Yu. Gushchin – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-1041-8561>

Valentina V. Pechnikova – Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-5896-4556>

Andrey S. Kontorshchikov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-1032-0353>

Konstantin Yu. Midiber – Cand. Sci. (Med.), Head of the Group of Pathomorphological and Immunohistochemical Studies, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Assistant, Department of Anatomic Pathology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>

Andrei E. Birukov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>