

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-71-86
УДК: 616.33-006.6

Для цитирования: Пирогов С.С., Соколов В.В., Беляков М.М., Каприн А.Д. Ранний рак желудка: современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 71–86. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-71-86.
For citation: Pirogov S.S., Sokolov V.V., Belyakov M.M., Kaprin A.D. Early gastric cancer: the modern opinion. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 71–86. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-71-86.

РАННИЙ РАК ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

С.С. Пирогов, В.В. Соколов, М.М. Беляков, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена,
филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, г. Москва, Россия
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3. E-mail: pirogov@mail.ru

Аннотация

В обзоре рассмотрены основные характеристики раннего рака желудка (РРЖ) в аспекте онкологии, эндоскопии и патоморфологии. Согласно последним концепциям, ранний рак желудка следует рассматривать с позиций эндоскопической резектабельности и прогноза течения заболевания. К данному понятию рекомендуется относить интраэпителиальную неоплазию высокой степени (тяжелую дисплазию) эпителия слизистой оболочки желудка и высокодифференцированную аденокарциному с инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a) и/или внутренней части подслизистого слоя (T1b1), а также низкодифференцированную аденокарциному и перстневидноклеточный рак с инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a) размерами до 3 см без изъязвления. В соответствии с мнением большинства современных авторов РРЖ должен характеризоваться отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов (N0) и отдаленного метастазирования (M0). Ранний рак желудка следует классифицировать по макроскопическим типам с использованием рекомендаций Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy или доработанной Парижской классификации поверхностных неоплазий органов желудочно-кишечного тракта по глубине инвазии опухоли и локализации, согласно рекомендациям Japanese Gastric Cancer Association, а также с учетом размеров опухоли. По гистологическому строению все случаи раннего рака желудка должны быть разделены в соответствии с классификацией ВОЗ, 2010 г. или Japanese Gastric Cancer Association. Крайне важным в аспекте риска регионарного метастазирования при РРЖ является оценка наличия опухолевой инвазии лимфатических капилляров и вен подслизистого слоя. В этом же ракурсе наиболее пристального внимания заслуживают и смешанные гистологические формы рака желудка с высоко- и низкодифференцированным компонентом. В обзоре рассмотрены предсказательные критерии оценки риска регионарного метастазирования при РРЖ. Отдельно оценены случаи раннего диффузного наследственного рака желудка, обусловленного наличием аутосомно-доминантной мутации гена CDH1. На основании проведенного обзора литературы даны рекомендации по стратификации рисков и выбора адекватной лечебной тактики у больных ранним раком желудка.

Ключевые слова: ранний рак желудка, классификация, определение, carcinoma in situ, тяжелая дисплазия, интраэпителиальная неоплазия.

Ранний рак желудка (РРЖ) является начальным этапом опухолевого процесса в желудке, обладающим низким потенциалом регионарного метастазирования [1–6]. Отдаленное метастазирование при РРЖ наблюдается еще реже, в мировой литературе описано несколько случаев [7, 8]. Выявление рака желудка на ранней стадии открывает широкие возможности для органосохраняющего внутрипросветного эндоскопического лечения, не приводящего к инвалидизации больных [9]. Со-

временные эндоскопические методы исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта позволяют обнаружить РРЖ предельно малых размеров и обеспечивают оптическую верификацию таких опухолей [10, 11].

В настоящее время ведется активное обсуждение самого понятия раннего рака желудка. В 1962 г. Японским обществом гастроинтестинальной эндоскопии к РРЖ отнесены все случаи аденокарциномы желудка с инвазией в пределах слизистой

оболочки и/или подслизистого слоя, вне зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов (T1NxM0) [12]. Необходимо отметить, что понятие раннего рака желудка не характеризует длительность развития опухоли или её размер [13]. Безусловно, наличие регионарного (N1–2) и/или отдаленного (M1) метастазирования при опухолях желудка даже небольших размеров является абсолютным противопоказанием для эндоскопического лечения [14, 15]. В настоящее время в Японии, Южной Корее и ряде других стран более 60 % случаев рака желудка выявляются на ранних стадиях, в некоторых ведущих центрах доля внутрислизистых эндоскопических вмешательств при раке желудка превысила таковую для традиционной открытой хирургии [16]. Таким образом, в последние годы возникла необходимость изменения понятия РРЖ и определение его с позиций эндоскопической резектабельности [17].

В 1985 г. Б.Е. Петерсон и В.И. Чиссов отнесли к ранней онкологической патологии желудка предраковые аденоматозные изменения слизистой оболочки, рак *in situ* и «преинвазивный рак» (опухоль размером до 1 см, не распространяющаяся на подслизистый слой) [18], не имеющие высокого риска метастазирования. В Парижской эндоскопической классификации поверхностных неоплазий РРЖ соответствуют локализованные эпителиальные злокачественные новообразования с низким риском метастазирования в регионарные лимфатические узлы, потенциально излечимые с помощью внутрислизистого эндоскопического лечения [4], в доработанной редакции уточняется, что РРЖ можно считать опухоль с инвазией в стенку желудка на глубину не более 500 мкм (начальная часть подслизистого слоя – SM₁) [19], что соответствует данным об эндоскопической резектабельности РРЖ, представленным в японских рекомендациях по лечению рака желудка [14]. Такой подход во многом пересекается с данными клинических рекомендаций по лечебной тактике при раке желудка – National Comprehensive Cancer Network (2016), в которых в понятие РРЖ включили все аденогенные опухоли с инвазией в пределах слизистой оболочки и/или подслизистого слоя, а внутрислизистое эндоскопическое лечение при такой распространённости опухолевого процесса, согласно рекомендациям, может носить как лечебный, так и диагностический характер для уточнения истинной глубины инвазии опухоли [15]. В течение длительного времени считалось, что ранней можно считать только кишечный тип высококодифференцированной аденокарциномы, однако в настоящее время данная парадигма претерпела изменения [20]. Согласно расширенным критериям, для выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое при РРЖ потенциально резектабельными признаются и случаи низкодифференцированной

аденокарциномы без изъязвления, размерами до 2 см, а в соответствии с данными Japan Clinical Oncology Group – до 3 см с инвазией в пределах слизистой оболочки [21, 22]. То есть такие случаи также признаются ранним раком желудка. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что к РРЖ можно относить помимо высококодифференцированной и низкодифференцированную аденокарциному, и перстневидноклеточный рак желудка с инвазией в пределах слизистой оболочки [14, 23–25]. Однако отдельные авторы считают, что в качестве РРЖ можно рассматривать только внутрислизистый перстневидноклеточный рак мономорфного строения, который имеет низкий потенциал метастазирования, в то время как смешанные типы рака (перстневидноклеточный с фокусами высококодифференцированной аденокарциномы) обладают достаточно агрессивным течением и даже при инвазии в пределах слизистой оболочки не должны включаться в группу эндоскопически резектабельных [25].

Необходимо отметить, что японские патоморфологи в постановке диагноза раннего рака желудка ориентируются в основном на показатели клеточной атипии, в то время как в западных странах заключение о ранней аденокарциноме выставляется и при наличии изменений базальной мембраны, а также стромы слизистой оболочки. Поэтому в ряде случаев ранний рак желудка, определенный японскими исследователями, западными специалистами может быть characterized как дисплазия эпителия [26]. В настоящее время тактика ведения больных с интраэпителиальной неоплазией высокой степени (в заключениях отечественных специалистов встречается термин *carcinoma in situ*) и РРЖ имеет одинаковые принципы. С клинической и эндоскопической точки зрения пациенты с такими поражениями должны объединяться в одну группу. В Парижской эндоскопической классификации поверхностных неоплазий четко утверждается, что к РРЖ необходимо относить и случаи интраэпителиальной неоплазии высокой степени – тяжелой дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка, так как морфологическая дифференциальная диагностика между ней и ранней инвазивной карциномой в части случаев затруднительна, основывается на разных критериях в определённых странах и зачастую зависит от опыта и уровня подготовки патологоанатома, проводящего исследование [4]. По мнению F. Farinati et al., более чем в 80 % случаев интраэпителиальной неоплазии высокой степени и в 36 % наблюдений умеренной дисплазии эпителия при детальном морфологическом исследовании обнаруживаются фокусы высококодифференцированной аденокарциномы [27]. В связи с этим участники согласительной Парижской конференции и большинство японских и корейских ученых предлагают расценивать интраэпителиальную неоплазию вы-

сокой степени как неинвазивный рак (carcinoma in situ) и применять такую же лечебную тактику, как и при раннем раке желудка с инвазией в пределах слизистой оболочки [4, 28]. Более того, ученые из Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group рекомендуют применять активную хирургическую тактику и при умеренной дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка, т.к. практически в половине таких случаев стандартная эндоскопическая биопсия не позволяет выявить имеющиеся в очагах поражения фокусы высокодифференцированной аденокарциномы, определяемых позднее при тотальном морфологическом исследовании удаленного фрагмента слизистой оболочки [29].

Существует несколько классификаций РРЖ. В первую очередь, все случаи раннего рака желудка разделяются по форме опухоли. Так как классификация макроскопических вариантов рака желудка по Borrmann (1926) [30] учитывает только случаи инвазивных новообразований, Японским обществом гастроэнтерологической эндоскопии в 1962 г. [31] было предложено выделение отдельной категории для раннего рака желудка – 0, и была разработана соответствующая макроскопическая классификация [32]:

- тип 0-I – полиповидный («возвышающийся») (рис. 1),
- тип 0-II – плоский,
- подтип 0-IIA – плоско-возвышающийся (рис. 2),
- подтип 0-IIВ – истинно плоский (рис. 3),
- подтип 0-IIс – плоско-углубленный (рис. 4),
- тип 0-III – углубленный («язвенный») (рис. 5).

Согласно предложенной классификации, РРЖ I типа должен иметь вертикальный размер, более чем на половину превосходящий его диаметр. Опухоли типа IIA характеризуются толщиной, вдвое большей, чем окружающая слизистая оболочка (суммарная толщина не более 3 мм). РРЖ макроскопического типа IIВ не должен иметь утолщений или углублений, для новообразований типа IIс характерно наличие эрозирования или плоского изъязвления, локализующихся в пределах слизи-

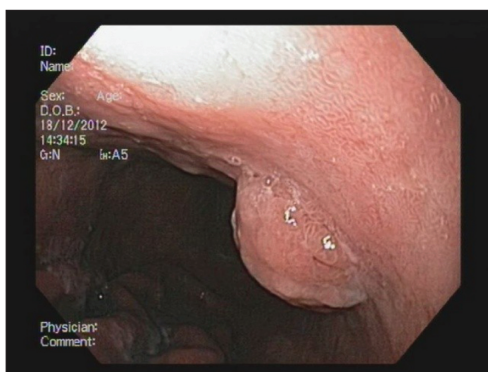


Рис. 1. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-I

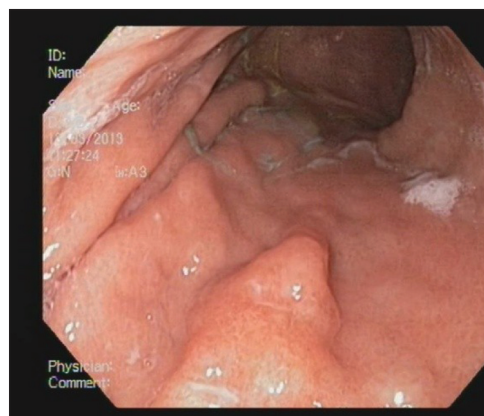


Рис. 2. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-IIA



Рис. 3. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-IIВ



Рис. 4. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-IIс

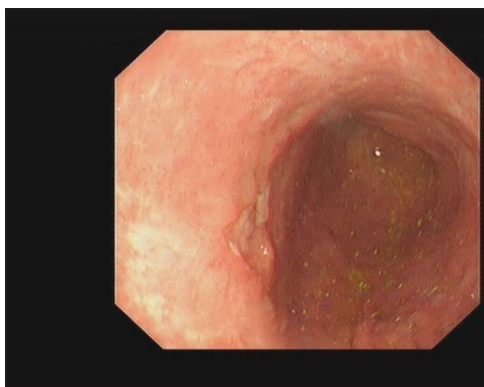


Рис. 5. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-III

стой оболочки, тип III характеризуется наличием большого углубления (изъязвления) [33]

На основании классификации Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy в 2002 г. была разработана несколько упрощенная Парижская эндоскопическая классификация поверхностных неоплазий, общая для пищевода, желудка и толстой кишки, которая позволяет оценивать не только РРЖ, но и все другие варианты новообразований полых органов ЖКТ небольшого размера. Согласно классификации, выделяются несколько макроскопических вариантов поверхностных неоплазий желудка [4]:

- тип 0-I – возвышающийся (полиповидный);
- подтип 0-Ip – полиповидный с ножкой (рис. 6),
- подтип 0-Is – полиповидный с широким основанием (рис. 7);
- тип 0-II – плоский;
- подтип 0-Ia – незначительно возвышающийся,
- подтип 0-IIb – полностью плоский,
- подтип 0-IIc – незначительно углубленный без изъязвления;
- тип 0-III – углубленный (изъязвленный).

В доработанной в 2005 г. Парижской классификации поверхностных неоплазий органов желудочно-кишечного тракта вновь, как и в классификации Japanese Gastric Cancer Association, появляются отдельные характеристики для каждого из органов и уточняется, что как тип 0-I можно характеризовать новообразования желудка, возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки на 2,5 и более мм, в случаях меньшей высоты возвышающегося компонента опухоль следует классифицировать как тип 0-IIa. Для оценки степени углубления раннего рака желудка в доработанной Парижской классификации рекомендуется использовать длину бранши биопсийных щипцов (1,2 мм). Новообразования с углублением 1,2 мм и более следует характеризовать как тип 0-IIb, а опухоли с большим размером углубления и изъязвлением – как тип 0-III [19].

Отдельно в Парижской классификации поверхностных неоплазий органов ЖКТ отмечается, что достаточно часто встречается сочетание двух макроскопических компонентов опухоли: тип 0-IIa + IIc (рис. 6), который характеризуется наличием углубления в центре с приподнятыми краями, и тип 0-IIb + IIc (рис. 7) – преимущественно плоский с зоной углубления. Также в классификации описаны и реже наблюдаемые макроскопические варианты РРЖ: 0-IIc + IIa с преобладанием углубленного компонента над возвышающимся и 0-IIc + III с эрозированием и изъязвлением [4, 19].

Разделение РРЖ на макроскопические типы имеет большое значение в косвенной оценке глубины инвазии и, соответственно, эндоскопической резектабельности и риска регионарного метастазирования опухоли [4, 34, 35]. По мнению M. Sasako et al., на чьи данные ссылаются члены рабочей группы по разработке Парижской классификации поверхностных неоплазий органов желудочно-кишечного тракта, инвазия опухоли в подслизистый слой при РРЖ 0-Ia типа отмечается в 57 %; при 0-IIa и 0-IIb – в 29 и 20 %; при 0-IIc, 0-IIc + IIa и 0-IIa + IIc – в 37, 47 и 65 % соответственно, при типе 0-IIc + III – в 40 % наблюдений. Таким образом, авторы считают, что наибольший риск инвазии опухоли в подслизистый слой имеют новообразования 0-IIa + IIc и 0-I типов, что подтверждается другими публикациями [4, 34, 35]. Однако Nakamura et al. сообщают, что при чисто углубленных типах (0-IIc и 0-III) высокодифференцированной аденокарциномы желудка с инвазией в пределах слизистой оболочки, в клетках опухоли уровень пролиферативной активности (Ki67) значительно выше, а апоптотический индекс ниже, чем при плоских и возвышающихся вариантах, что говорит о большей степени злокачественности 0-IIc и 0-III типов РРЖ [36].

Кроме макроскопической классификации, РРЖ оценивают по глубине инвазии, а также по локализации, размерам и гистологическому строению [32, 33]. По локализации, согласно классификации

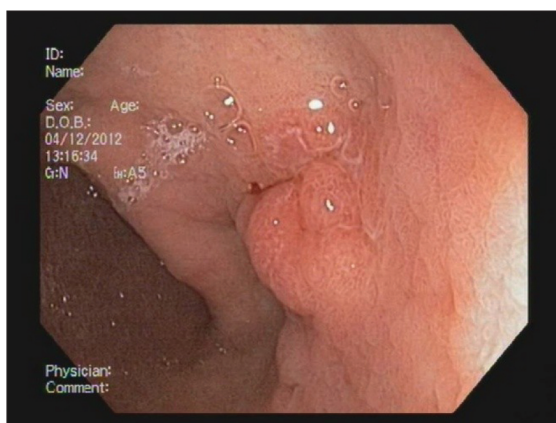


Рис. 6. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-IIa + IIc

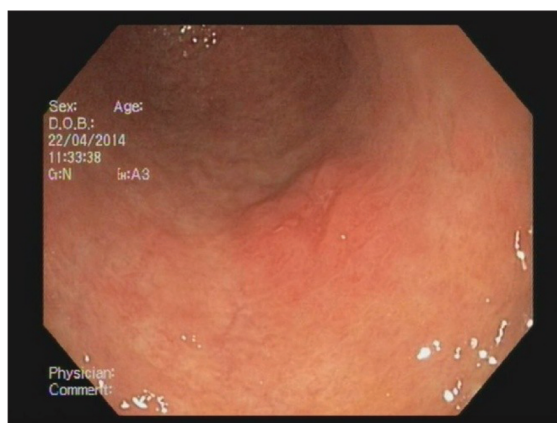


Рис. 7. Эндофото. Ранний рак желудка, макроскопический тип 0-IIb + IIc

TNM 7 пересмотра [37], все случаи раннего рака желудка можно разделить на опухоли: в кардиальном отделе желудка (C16.0), в дне желудка (C16.1), в теле желудка (C16.2), в антральном отделе желудка (C16.3), в пилорическом отделе желудка (C16.4). Подобное разделение РРЖ описано и в классификации Japanese Gastric Cancer Association, однако с обязательным уточнением стенки желудка, на которой располагается опухоль: задняя, передняя стенки, большая и малая кривизна [32]. Необходимо отметить, что в нашей стране в эндоскопической практике традиционно используется более детальная рентгеноанатомическая классификации [38], согласно которой в желудке выделяются: кардиальный отдел, субкардиальный отдел, верхняя треть тела, средняя треть тела, нижняя треть тела, угол желудка, антральный отдел, препилорический отдел. Соответственно, и локализацию РРЖ чаще всего определяют согласно рентгеноанатомии. Необходимо отметить, что, морфофункциональные отделы желудка, такие как пилорический, фундальный и кардиальный, определяемые особенностями строения слизистой оболочки, не совпадают с анатомическими [39].

Обязательным является разделение РРЖ по глубине инвазии опухоли. Согласно классификации TNM 7 пересмотра [37] по критерию T различают:

- опухоли с инвазией в пределах слизистой оболочки без поражения собственной ее пластинки – Tis,
- с инвазией всей слизистой оболочки, включая ее собственную или мышечную пластинку – T1a,
- с инвазией, распространяющейся на подслизистый слой – T1b.

Рак желудка с инвазией в мышечный слой и глубже (T2–4) не может считаться ранним, так как не соответствует критериям эндоскопического лечения. Необходимо отметить, что в Японской классификации рака желудка 2011 г. Tis не выделяется и все опухоли с инвазией отнесены в группу T1a, а новообразования с инвазией в подслизистый слой разделяются по глубине на распространяющиеся только на его внутреннюю часть на глубину не более чем 500 мкм – T1b1 (SM₁), поражающие среднюю часть подслизистого слоя (до 1000 мкм) – T1b2 (SM₂) и инвазирующие подслизистый слой на всю глубину (до 2000 мкм) – T1b3 (SM₃) [32, 40].

Общепринятой классификации и разделения на клинические группы больных ранним раком желудка в зависимости от размера опухоли в настоящее время не представлено. В 1987 г. Н. Ohta [33] предложил разделять все случаи раннего рака желудка на следующие размерные группы:

- опухоли размерами до 1 см включительно,
- опухоли размерами от 1,1 до 2,0 см,
- опухоли размерами от 2,1 до 4 см,
- опухоли размерами от 4,1 до 6,0 см,
- опухоли размерами от 6,1 до 8 см,
- опухоли размерами более 8,1 см.

С учетом современных подходов к внутрипросветной эндоскопической хирургии РРЖ, размер опухоли перестал быть основным определяющим параметром в выборе тактики лечения, и при условии инвазии опухоли в пределах слизистой оболочки эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое может быть выполнена радикально при любом размере опухоли [41]. Ключевым в определении лечебной тактики при инвазии опухоли в подслизистый слой является, наряду с другими факторами, размер опухоли более или менее 2 см [21], и, как отмечает J. Park et al., опухоли размерами менее 1 см не будут иметь метастазов в регионарные лимфатические узлы вне зависимости от наличия других факторов риска [42]. По данным разработанной ведущими японскими специалистами в 2017 г. системы оценки риска регионарного метастазирования раннего рака желудка «eCura», статистически большей вероятностью наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы имеют опухоли с инвазией в подслизистый слой размерами более 3 см [5]. Поэтому в настоящее время понятие раннего рака желудка включает не только гистологические критерии, но и клинко-эндоскопические характеристики, а патоморфологическая составляющая оценивается в соответствии с международными классификациями [32].

Одной из первых предложена морфологическая классификация P. Lauren, разделившая все случаи рака желудка на два больших подтипа: кишечный, связанный с повреждающим воздействием внешних факторов и развивающийся как исход каскада предраковых заболеваний, и диффузный, преимущественно генетически обусловленный. Морфологически первый тип можно соотнести с тубулярным и папиллярным типами рака по классификации ВОЗ, второй – с аденокарциномой с низкой клеточной когезией. Многие авторы придерживаются этой схемы, и во многих западных странах она широко распространена [43, 44]. В классификации P. Lauren РРЖ отдельно не рассматривается, однако подавляющее число случаев раннего рака желудка представлено кишечным типом аденокарциномы [45–47].

Эволюцией классификации Lauren можно считать патоморфологическое разделение рака желудка на 2 типа, предложенное Ming et al. [48], согласно которому выделяются:

- экспансивный тип, характеризующийся наличием плотно лежащих опухолевых клеток различной степени зрелости, формирующих конгломераты, компримирующие окружающую ткань. Такой вариант опухолей может быть как высокодифференцированным (с наличием железистых структур с муцинозным содержимым в просвете), так и низкодифференцированным – без таковых;
- инфильтративный тип, определяющийся глубокой и опухолевой инфильтрацией окру-

жающих тканей отдельными опухолевыми клетками и их «гнездами». Как и экспансивный, данный тип опухолей может быть разной степени дифференцировки.

Представляется важным, что ранние формы диффузного (инфильтративного по классификации Ming) рака желудка практически не обнаруживаются [45, 47]. Однако в пересмотренной Парижской классификации поверхностных новообразований органов желудочно-кишечного тракта в настоящее время все же выделяется и так называемый «de novo» ранний рак желудка – опухоль размерами не более 5 мм, без наличия аденоматозного фона или быстро его лишившаяся, и, возможно, эти случаи и являются ранними формами диффузного типа рака желудка [19, 49].

Первой патоморфологической систематизацией именно раннего рака желудка можно считать классификацию E. Grundmann et al., которая основана на трех принципиальных характеристиках: 1) гистологическом типе; 2) характере распространения опухоли; 3) глубине инвазии [50]. Согласно первому признаку, были выделены:

- тубулярный (интестинальный) тип РРЖ, характеризующийся нерегулярностью железистых структур с изменением их формы (признак дисплазии) и ветвистостью (признак фокусов карциномы). Ядра опухолевых клеток могут проявлять признаки псевдомногоядерности, однако их полярность обычно сохранена. В отдельных участках формируются кластеры из опухолевых клеток, часть из них некротизируется. Ядерно-цитоплазматическое отношение увеличено и варьиabelно у разных опухолевых клеток. Ядра опухолевых клеток полиморфны. Отличительным признаком наиболее ранних изменений является больший, чем при дисплазии эпителия, ядерный полиморфизм;

- перстневидноклеточный тип РРЖ, по мнению авторов, – наиболее частый вариант раннего рака желудка диффузного типа, определяющийся двойными рядами нерегулярно расположенных опухолевых клеток с эксцентричными резко полиморфными ядрами. Часть таких клеток «выпадает» из структуры выстилки желез;

- анапластический тип РРЖ, характеризующийся наличием кластеров из мелких, лежащих в интерстиции, отдельно от желез, опухолевых клеток.

По характеру инвазивного роста опухоли E. Grundmann et al. определили следующие типы РРЖ: локальный, мультифокальный и поверхностно распространяющийся типы. По глубине инвазии E. Grundmann разделил все случаи раннего рака желудка на:

- уровень 1 – опухоль распространяется в пределах поверхности слизистой оболочки,
- уровень 2 – опухоль локализуется в шейечной части желез,

- уровень 3 – опухоль инвазирует всю толщу слизистой оболочки,

- уровень 4 – опухоль врастает в мышечную пластинку слизистой оболочки,

- уровень 5 – опухоль распространяется на подслизистый слой.

Таким образом, в соответствии с предложенными критериями каждый случай РРЖ должен характеризоваться тремя показателями: уровнем инвазии, вектором инвазивного роста и гистологическим типом [50].

Исторически следующей классификацией именно раннего рака желудка является основанная на макроскопических и микроскопических особенностях роста опухоли классификация Y. Kodama [51]. Согласно ей, выделяются несколько типов роста раннего рака желудка: плоско-распространяющийся (Super), характеризующийся горизонтальным размером более 4 см и инвазией в пределах слизистой оболочки (Super M подтип) или распространяющийся на подслизистый слой (Super SM подтип). Опухоли размерами менее 4 см с инвазией в подслизистый слой охарактеризованы Y. Kodama как Pen-тип, разделяющийся также на два подтипа: Pen A – опухоль с экспансивным ростом в подслизистый слой и тотальным разрушением мышечной пластинки слизистой оболочки и Pen-B подтип – с инвазией в подслизистый слой в виде «фокусов», фенестрирующих мышечную пластинку слизистой оболочки. Кроме того, отдельно выделен смешанный вариант роста раннего рака желудка размерами более 4 см, имеющий призна-

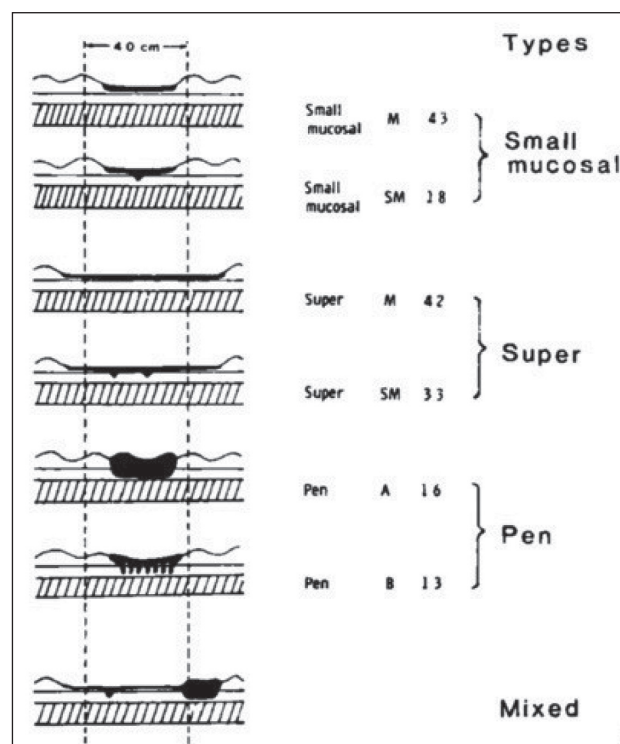


Рис. 8. Классификация раннего рака желудка по типам роста опухоли (Kodama Y., 1983)

ки как Super-, так и Pen-типа. Опухоли размерами менее 4 см с инвазией в пределах слизистой оболочки или незначительным распространением на подслизистый слой охарактеризованы Y. Kodama как не-Super и не-Pen, а «малые внутрислизистые» (Small mucosal type) [51] (рис. 8).

Классификация Y. Kodama имеет морфологические основы, и опухоли могут быть стратифицированы после тотального удаления. Авторы в предложенной классификации РРЖ оценили факторы прогноза течения при различных вариантах роста опухоли. Super-типы роста опухоли чаще всего локализируются в теле желудка, представлены IIc и III макроскопическими вариантами по классификации Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy, являются высокодифференцированной аденокарциномой или низкодифференцированной аденокарциномой, характеризуются медленным ростом, низкой частотой лимфогенного метастазирования, крайне редким гематогенным метастазированием и хорошим суммарным прогнозом при выборе хирургической тактики лечения. Pen-A подтип чаще отмечается в нижней трети тела и антральном отделе желудка, макроскопически оценивается как 0-IIa или 0-IIa + IIc тип, морфологически представлен высокодифференцированной аденокарциномой, преимущественно папиллярного строения, характеризуется быстрым ростом, высокой частотой лимфогенного метастазирования, нередки и гематогенные метастазы. Суммарный прогноз заболевания при Pen-A подтипе РРЖ – неблагоприятный. В то же время Pen-B подтип, хоть и имеет столь же высокую скорость роста, как и Pen-A, редко характеризуется развитием лимфогенных и гематогенных метастазов и имеет положительный прогноз течения заболевания. Данный подтип РРЖ чаще обнаруживается в теле желудка, обычно представлен высокодифференцированной аденокарциномой и реже – низкодифференцированной аденокарциномой [51].

Учитывая сложность в выделении «чистых» гистологических типов рака желудка, в 1992 г. Goseki была представлена новая гистопатологическая классификация, в которой было выделено 4 морфологических типа [52]:

- группа I – карцинома с четко дифференцирующимися железистыми структурами и малым содержанием внутриклеточной слизи,
- группа II – карцинома с четко дифференцирующимися железистыми структурами и большим содержанием внутриклеточной слизи,
- группа III – карцинома со слабо дифференцирующимися железистыми структурами и малым содержанием внутриклеточной слизи,
- группа IV – карцинома со слабо дифференцирующимися железистыми структурами и большим содержанием внутриклеточной слизи.

В группе IV наблюдается наивысший риск гематогенного метастазирования рака желудка, од-

нако других значимых, относительно раннего рака желудка, результатов в исследовании получить не удалось, и различия между группами в основном касались частоты пенетрации опухолей в другие органы, перитонеального метастазирования и наличия метастазов в костях скелета [52]. Кроме того, такая классификация требует выполнения иммуногистохимического исследования.

Поэтому в 2000 г. ВОЗ была представлена новая классификация злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта, согласно данным 4 пересмотра (2011 г.), в желудке выделяют широкий спектр карцином [45, 53]: аденокарцинома; папиллярная аденокарцинома; тубулярная аденокарцинома; муцинозная аденокарцинома; карцинома с низкой степенью сращения клеток (включая перстневидноклеточный рак и др.); аденокарцинома смешанного строения; аденосквамозный рак; карцинома с лимфоидной стромой (медуллярная карцинома); гепатоидная аденокарцинома; плоскоклеточный рак; недифференцированная карцинома.

Более 50 % случаев РРЖ представлены тубулярной аденокарциномой, 30 % – папиллярной, 25 % приходится на перстневидноклеточный рак (опухоли с низкой степенью сращения клеток), 15 % приходится на недифференцированные карциномы [46, 47]. Определение морфологической структуры РРЖ в соответствии с классификацией ВОЗ имеет большое значение в выработке тактики лечения и прогнозе заболевания. Наиболее благоприятным считается тубулярный тип РРЖ: пятилетняя выживаемость таких больных составляет 96,8 %, в то время как при папиллярном типе РРЖ – 80,5 %. В отличие от тубулярного, папиллярный тип РРЖ характеризуется более частой инвазией опухоли в подслизистый слой (64,4 % против 43,6 %) [54, 55]. По мнению Lee et al., в 18,3 % случаев папиллярного типа раннего рака желудка отмечается наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, поэтому авторы рекомендуют с большой осторожностью относиться к возможности внутрипросветного эндоскопического лечения такого РРЖ [56]. В то же время опухоли с низкой степенью сращения клеток, в частности перстневидноклеточный рак, с инвазией в пределах слизистой оболочки, ранее считавшиеся высокозлокачественными, характеризуются очень низкой (1,6 %) частотой регионарного метастазирования и лимфоваскулярной инвазии [57]. Необходимо отметить, что прогноз при перстневидноклеточном раннем раке желудка значительно изменяется при его инвазии в подслизистый слой. В 23 % таких случаев отмечается большая местная распространенность, и такой рак нельзя считать ранним [58]. В мировой литературе описано всего несколько случаев муцинозного типа РРЖ, их частота не превышает 1 % среди всех наблюдений раннего рака желудка [59]. Прогноз при муцинозном РРЖ не отличается от такового при

немуцинозных типах, и в выборе лечебной тактики необходимо ориентироваться на клеточную и тканевую структуру, а не на наличие муцинозного компонента [60, 61]. В то же время W.L. Fang et al. считают, что муцинозный РРЖ отличается более агрессивным течением, чем перстневидноклеточный рак, что необходимо учитывать при определении показаний для внутрипросветной эндоскопической хирургии [62]. Ранняя аденокарцинома с лимфоидной стромой характеризуется даже лучшим прогнозом, чем тубулярный тип. С одной стороны, такие опухоли чаще распространяются на подслизистый слой стенки желудка (77,1 % против 44,4 %), с другой стороны, даже при глубокой (SM_3) инвазии они редко (5,3–10 %) метастазируют в регионарные лимфатические узлы [63–65]. В то же время значимым прогностическим фактором при РРЖ с лимфоидной стромой является не сам факт её наличия, а соотношение объема дифференцированного и недифференцированного компонента опухоли [66]. Такой подход важен и при оценке смешанных типов рака желудка. Наличие тубулярного компонента в пределах преимущественно перстневидноклеточного рака желудка значительно ухудшает прогноз течения заболевания, вследствие более частого наличия у таких опухолей лимфоваскулярной инвазии и, соответственно, повышенного риска регионарного метастазирования [67, 68]. При смешанном типе морфологического строения (тубулярная низкодифференцированная аденокарцинома с фокусами перстневидноклеточного рака) раннего рака желудка, т.е. при сочетании кишечного и диффузного компонентов по Lauren, по мнению ряда авторов, вообще не рекомендуется выполнять внутрипросветное эндоскопическое лечение, так как метастазы в парагастральных лимфатических узлах могут выявляться и при инвазии опухоли в пределах слизистой оболочки [20, 69]. Частота регионарного метастазирования при раннем раке желудка с инвазией SM_1 полностью диффузного типа, перстневидноклеточном варианте, при низкодифференцированной аденокарциноме составила 9,3, 9,9 и 7,2 %, в то время как при смешанной морфологии – преимущественно перстневидноклеточном раке с фокусами тубулярной аденокарциномы, карциноме с низкой степенью сцепления клеток с участками кишечного типа рака – оказалась на уровне 19,6 и 21,4 % соответственно [70]. Частота местных рецидивов после эндоскопического лечения значительно выше при смешанном типе РРЖ [71]. При таком варианте раннего рака желудка может наблюдаться и отдаленное гематогенное метастазирование [71]. Чувствительность биопсии в выявлении как фокусов кишечного рака в пределах раннего рака желудка диффузного типа, так и карциномы с низкой степенью сцепления клеток в пределах дифференцированной тубулярной аденокарциномы составляет не более 63,6 % [72].

Характерным признаком смешанного типа РРЖ является заключение по биопсийному материалу, полученному при эндоскопическом исследовании, о гистологических признаках умереннодифференцированной аденокарциномы [73].

Не менее важным, чем основной вариант опухолевой ткани, параметром, определяющим патоморфологическое строение раннего рака желудка и, соответственно, возможную лечебную тактику и прогноз заболевания, является определение степени дифференцировки опухоли [45, 74]. В соответствии с общепринятой классификацией в настоящее время выделяют 3 варианта дифференцировки рака желудка:

- Grade 1 – высокодифференцированная аденокарцинома,
- Grade 2 – умереннодифференцированная аденокарцинома,
- Grade 3 – низкодифференцированная аденокарцинома.

Высокодифференцированная аденокарцинома характеризуется четко визуализирующимися железами с выстилкой из опухолевых клеток, низкодифференцированная аденокарцинома определяется на основании разрушения регулярной железистой структуры слизистой оболочки желудка, отдельные видимые железы расположены при низкодифференцированной аденокарциноме нерегулярно. Умереннодифференцированная аденокарцинома обычно является промежуточным вариантом между этими гистотипами [45]. Степень дифференцировки следует определять только для кишечных (тубулярных, папиллярных, муцинозных и смешанных) типов аденокарциномы, в то время как диффузные варианты (карцинома с низкой степенью сцепления клеток, в том числе перстневидноклеточный рак) всегда низкодифференцированные [26]. В этом вопросе есть несовпадение классификаций и понимания понятий низкодифференцированной аденокарциномы и диффузного типа рака желудка, зачастую их смешение [22]. Поэтому большинством специалистов для разделения всех случаев РРЖ используется несколько упрощенная в морфологической части классификация Japanese Gastric Cancer Association (2011 г.), во многом ориентированная именно на ранние его формы. Гистологические варианты опухолей, рассмотренных в ней, во многом соответствуют таковым в классификации ВОЗ. В соответствии с данной классификацией [32] все случаи рака желудка подразделяются следующим образом: папиллярная аденокарцинома (pap), тубулярная аденокарцинома (tub), высокодифференцированная (tub1), умереннодифференцированная (tub2), низкодифференцированная аденокарцинома (por), мономорфный тип (por1), смешанный тип (por2), перстневидноклеточный рак (sig), муцинозная аденокарцинома (muc).

Упрощение классификации привело к выпадению ряда важных смешанных типов РРЖ, кроме

того, не учтены низкодифференцированные формы кишечных типов аденокарциномы (тубулярной и папиллярной), однако данная классификация удобна для практического использования. Принципиальными изменениями в классификации Japanese Gastric Cancer Association являются: оценка стромального компонента опухолей, интенсивности инфильтративного роста, наличия и степени инвазии лимфатических и венозных капилляров, а также выделение отдельной стратификации для эндоскопической биопсии. Согласно классификации Japanese Gastric Cancer Association при оценке результатов эндоскопической биопсии выделяют 5 групп находок:

- группа X – материал неинформативен,
- группа 1 – нормальная ткань или неопухолевая патология,
- группа 2 – качество материала не позволяет провести дифференциальную диагностику между опухолевой и неопухолевой патологией («неопределённая неоплазия»):

- атипичные клетки присутствуют, но диагноз неопластических изменений основан только на клеточной атипии, вследствие небольшого объема материала,

- атипичные клетки присутствуют, но дифференциальный диагноз между неопластическими и неопухолевыми изменениями затруднителен, за счет выраженных воспалительных изменений или эрозирования,

- атипичные клетки присутствуют, но дифференциальный диагноз между неопластическими и неопухолевыми изменениями затруднителен, вследствие повреждения материала,

- группа 3 – аденома,
- группа 4 – неопластические изменения, подозрительные в отношении аденокарциномы,
- группа 5 – аденокарцинома.

Такое разделение показывает крайнюю важность, особенно в группах 2, 3 и 4, таргетирования биопсии при выполнении современного эндоскопического исследования, а в ряде случаев и необходимость оптической верификации РРЖ без выполнения биопсии [39].

Кроме того, для раннего рака желудка с инвазией в подслизистый слой, согласно рекомендациям Japanese Gastric Cancer Association, производится оценка объема стромального компонента и выделяется [32]:

- медуллярный тип стромы (med) – стромальный компонент в опухоли выражен слабо,
- скirroзный тип стромы (sci) – обильный стромальный компонент в опухоли,
- промежуточный тип стромы (ind) – объем стромального компонента соответствует среднему значению между первыми двумя.

Необходимо отметить, что ни одной работы, свидетельствующей о реальной значимости объема стромального компонента опухоли при раннем

раке желудка с инвазией в подслизистый слой, не опубликовано.

Также для раннего рака желудка с инвазией в подслизистый слой оценивается и тип опухолевой инфильтрации. В классификации Japanese Gastric Cancer Association учтены следующие её варианты:

- INFa – опухоль имеет экспансивный рост с четкой границей с неизменными тканями,

- INFb – опухоль имеет промежуточный между INFa и INFc характер роста,

- INFc – опухоль имеет инфильтративный рост без четких границ с окружающими тканями.

Однако ряд исследователей при оценке типа опухолевой инфильтрации при раннем раке желудка используют классификацию Kodama, а не Japanese Gastric Cancer Association, одновременно с остальными морфологическими признаками из классификации Japanese Gastric Cancer Association разделение по критерию INF не используется [75, 76]. Кроме того, в соответствии с классификацией Japanese Gastric Cancer Association в опухоли обязательно оценивается и инвазия лимфатических и венозных капилляров. Выделяются 4 степени инвазии РРЖ в лимфатические и венозные капилляры – ly0, ly1, ly2, ly3 и v0, v1, v2, v3, характеризующие отсутствие, минимальное, умеренное и выраженное опухолевое поражение лимфатических и венозных капилляров (наличие эмболов аденокарциномы) [32].

Такая стратификация возможна только при оценке опухоли, удаленной единым блоком при внутрислизистом эндоскопическом вмешательстве. Оценка инвазии в лимфатические и венозные капилляры при РРЖ имеет принципиальное значение в решении вопроса о лечебной тактике после эндоскопического лечения. По данным Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607), в большинстве случаев нерадикального эндоскопического лечения РРЖ в той или иной степени отмечалось наличие опухолевой инвазии лимфатических и венозных капилляров [22]. Согласно рекомендациям по лечению больных раком желудка Japanese Gastric Cancer Association 4 пересмотра, данные о наличии любой степени такой инвазии при РРЖ свидетельствуют о повышенном риске регионарного метастазирования и являются показанием для хирургического лечения с лимфодиссекцией [14], что подтверждено рядом исследований [42, 77].

Необходимо отметить, что группы больных РРЖ имеют значительную неоднородность, опухоли имеют различные размеры, глубину инвазии, макроскопические типы роста и гистологическое строение, и в зависимости от этих критериев у них разный потенциал метастазирования [5, 6]. По данным ряда авторов, при РРЖ в пределах слизистой оболочки риск регионарного метастазирования практически отсутствует [2, 3, 78]. Основным предиктором регионарного метастазирования РРЖ

является глубина инвазии опухоли в подслизистый слой стенки желудка, размеры опухоли более 2 см, поражение верхней трети желудка, смешанный морфологический тип, а также перстневидноклеточный рак [1]. В то же время дискриминационный размер опухоли для повышения риска наличия метастазов в парагастральных лимфатических узлах составляет 4 см, дополнительными факторами риска регионарного метастазирования являются инвазия в венозные капилляры, локализация в области кардиоэзофагеального перехода и макроскопические типы 0–I и 0–III [2].

Японские исследователи провели большой объем исследований, касающихся риска регионарного и отдаленного метастазирования РРЖ. Т. Gotoda et al. на основании ретроспективного анализа данных о частоте регионарного метастазирования в 5265 случаях раннего рака желудка выявили, что для РРЖ с инвазией в пределах слизистой оболочки неблагоприятными факторами прогноза в отношении метастатического поражения парагастральных лимфоузлов были: сочетание размера опухоли более 3 см, изъязвления, низкой степени дифференцировки и наличие раковых эмболов в лимфатических и венозных капиллярах. При этом отсутствие одного из этих признаков значительно снижает риск регионарного метастазирования. Так, во всех случаях раннего рака желудка размерами менее 3 см, а также наблюдениях РРЖ без изъязвления, вне зависимости от размеров опухоли, не было отмечено метастазов в парагастральных лимфатических узлах. Низкодифференцированная аденокарцинома без изъязвления размерами до 2 см с инвазией в пределах слизистой оболочки также не характеризовалась местной распространенностью опухолевого процесса. Для опухолей с инвазией в подслизистый слой доказана корреляция между повышением частоты регионарного метастазирования и размером опухоли более 3 см, а также наличием раковых эмболов в лимфатических и венозных капиллярах. Авторы отмечают, что при РРЖ размерами менее 3 см, представленном преимущественно высокодифференцированной аденокарциномой, с инвазией в подслизистый слой не более чем на 500 мкм (SM_1), метастазов в парагастральные лимфатические узлы не отмечено [6]. Позднее Sekiguchi et al. (National Cancer Center Hospital, Tokyo) исследовали факторы риска регионарного метастазирования, проведя анализ данных 3131 больного, которым была выполнена гастрэктомия по поводу РРЖ в 1997–2013 гг. Установлено, что наибольший вклад в повышение риска лимфогенного метастазирования имели следующие факторы: размер опухоли более 3 см, смешанный макроскопический тип (возвышающийся и углубленный компоненты), глубокая инвазия в подслизистый слой стенки желудка (SM_2), смешанный гистотип (с преобладанием высокой или низкой степени дифференцировки), лимфо-

вазкулярная инвазия [79]. Авторами доказано отсутствие связи повышенного риска регионарного метастазирования с наличием изъязвления в опухоли, а также отсутствие значимой разницы в частоте парагастральных лимфогенных метастазов при высоко- и низкодифференцированной аденокарциномах [79].

В 2017 г. W. Hatta и Т. Gotoda et al. разработали более простую предсказательную систему оценки риска регионарного метастазирования раннего рака желудка «eCura», основанную на данных проспективного анализа хирургически оперированных 2000 больных с инвазией опухоли в подслизистый слой. Половину группы составляли больные, у которых хирургическая тактика была выбрана изначально, вследствие несоответствия расширенным показаниям для внутрископического эндоскопического лечения, пациенты второй группы были оперированы после выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое и обнаружения в удаленном материале признаков высокого риска регионарного метастазирования. Все факторы были стратифицированы по балльной шкале, в соответствии с вкладом в уровень риска метастатического поражения регионарных лимфоузлов [5] (таблица).

Таблица

**Предсказательная система оценки риска
регионарного метастазирования раннего рака
желудка «eCura»**

Фактор риска	Балл	Отношение шансов (OR)
Размер опухоли >3 см	1	2,03
Инвазия опухоли SM_2	1	1,68
Низкодифференцированная аденокарцинома		1,22
Лимфатическая инвазия	3	3,99
Венозная инвазия	1	1,65
Изъязвление		0,98
Опухолевые клетки в вертикальном крае резекции	1	1,81

Таким образом, если сумма баллов по шкале eCura при морфологическом исследовании материала, удаленного при эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое, составляет 0–1, то риск регионарного метастазирования определен как низкий (2,5 %), при 2–4 – риск умеренный (6,7 %), при значении показателя более 5 – высокий (22,7%) [5]. Необходимо отметить, что авторами не были учтены случаи РРЖ смешанного гистологического строения. Так, J.H. Ryu et al. считают, что частота регионарного лимфогенного метастазирования при РРЖ с высоко- и низкодифференцированным компонентом значимо выше, чем при опухолях мономорфного строения [69]. Наличие минимального компонента тубулярной высокодифференцированной аде-

нокарциномы в пределах раннего рака желудка, характеризующегося низкой степенью дифференцировки, значительно повышает риск местной распространенности опухолевого процесса [67]. Более того, по мнению ряда авторов, выполнять внутрипросветное эндоскопическое лечение при опухолях смешанного строения вообще не рекомендуется вследствие агрессивного их течения и высокого риска лимфогенного метастазирования [24, 69]. В то же время при раннем раке желудка, гистологически представленном аденокарциномой с лимфоидной стромой, риск регионарного метастазирования невысок [64].

Отдельно необходимо рассматривать случаи раннего диффузного наследственного рака желудка, обусловленного аутосомно-доминантной мутацией гена CDH1. Известно, что его частота не превышает 2–3 % и, с учетом высокой пенетрантности признака, носителям мутантного гена CDH1 обычно предлагается выполнение профилактической гастрэктомии, так как при стандартном эндоскопическом исследовании выявление раннего диффузного наследственного рака желудка представляется крайне сложным [80, 81]. Fujita et al. сообщают о необходимости выполнения не менее 1768 «слепых» биопсий для выявления одной такой опухоли [82], и, согласно Кембриджскому протоколу по ведению больных с мутантным геном CDH1, у каждого такого пациента необходимо выполнять 30 биопсий из 6 анатомических областей желудка. Однако такой подход не может обеспечить высокой точности диагностики раннего диффузного наследственного рака желудка [83]. Однако в последние несколько лет появились сообщения о возможности повышения точности диагностики такой формы рака на ранней стадии с применением уточняющих эндоскопических методов. В частности, Huneberg et al. исследовали эффективность хромоэндоскопии высокого разрешения с индигокармином для поиска раннего диффузного наследственного рака желудка, однако результаты оказались неудовлетворительными. Для решения проблемы предложено выполнение мультимодальной эндоскопии сверхвысокого увеличения [84].

Таким образом, по мнению большинства авторов, понятие раннего рака желудка следует рассматривать с позиций эндоскопической резекта-

бельности и относить к нему интраэпителиальную неоплазию высокой степени (тяжелую дисплазию эпителия) слизистой оболочки желудка (carcinoma in situ) (Tis), высокодифференцированную аденокарциному с инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a) и/или внутренней части подслизистого слоя (SM₁ – T1b1), а также низкодифференцированную аденокарциному и перстневидноклеточный рак с инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a) размерами до 3 см без изъязвления. Согласно современным взглядам, РРЖ должен характеризоваться отсутствием регионарных (N0) и отдаленных метастазов (M0) [14, 17–19, 21–25]. Частота регионарного метастазирования при РРЖ значительно различается в зависимости от характеристик опухоли. Факторами повышенного риска наличия метастазов в парагастральных лимфатических узлах являются инвазия опухоли в подслизистый слой более чем на 500 мкм (SM₂), размер опухоли более 3 см (при инвазии SM₁), лимфоваскулярная инвазия, смешанный гистотип с участками высокой и низкой дифференцировки опухоли.

С целью стратификации рисков и выбора адекватной лечебной тактики каждый случай раннего рака желудка должен быть охарактеризован по целому ряду параметров, в частности, по макроскопическому типу, локализации по отделам желудка, размерам опухоли и глубине инвазии. Также опухоль должна быть оценена в соответствии с морфологическими классификациями по гистологическому строению и степени дифференцировки. В этом отношении большое значение имеет и оценка смешанных вариантов раннего рака желудка, в частности преобладание того или иного гистологического подтипа в массиве новообразования. В большинстве случаев такой подход невозможно реализовать на предоперационном этапе с использованием только данных биопсийного материала и стандартного эндоскопического исследования в белом свете. Поэтому крайне важно выполнение мультимодального эндоскопического исследования, включающего современные уточняющие методики, в том числе методы эндоскопии сверхвысокого увеличения для оценки риска регионарного метастазирования РРЖ и определения наиболее рациональной лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колобаев И.В. Выбор объема лимфаденэктомии при раннем раке желудка. [дис. ... канд. мед. наук]. [Москва]; 2009. 105.
2. Туркин И.Н., Давыдов М.И. Что определяет объем лимфодиссекции при раннем раке желудка? Сибирский онкологический журнал. 2013; 2: 12–17.
3. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Ранний (pT1) рак желудка: клинико-морфологические характеристики и результаты хирургического лечения. Анналы хирургии. 2003; 4: 30–36.
4. Lambert R. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest. Endosc. 2003; 58 (6 Suppl): S3–43.

5. Hatta W., Gotoda T., Oyama T., Kawata N., Takahashi A., Yoshifuku Y., Hoteya S., Nakagawa M., Hirano M., Esaki M., Matsuda M., Ohnita K., Yamanouchi K., Yoshida M., Dohi O., Takada J., Tanaka K., Yamada S., Tsuji T., Ito H., Hayashi Y., Nakaya N., Nakamura T., Shimosegawa T. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: "eCura system". Am J Gastroenterol. 2017 Jun; 112 (6): 874–881. doi: 10.1038/ajg.2017.95.
6. Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M., Ono H., Nakanishi Y., Shimoda T., Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer. 2000 Dec; 3 (4): 219–225.
7. Isozaki H., Okajima K., Ichiinona T., Fujii K., Nomura E., Izumi N., Ohya T. Distant lymph node metastasis of early gastric cancer. Surg. Today. 1997; 27 (7): 600–605.

8. Abe S., Oda I., Nakajima T., Suzuki H., Nonaka S., Yoshinaga S., Sekine S., Taniguchi H., Kushima R., Iwasa S., Saito Y., Katai H. A case of local recurrence and distant metastasis following curative endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015; 18 (1): 188–192. doi: 10.1007/s10120-014-0341-7.
9. Han S., Hsu A., Wassef W.Y. An update in the endoscopic management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016; 32 (6): 492–500.
10. Cesaretti M., Zarzavadjian L.E., Bian A. In vivo medical imaging technologies: new possibility in diagnosis of gastric cancer. *Minerva Chir*. 2016; 71 (4): 270–277.
11. Sumiyama K. Past and current trends in endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*. 2017; 20 (S1): 20–27. doi: 10.1007/s10120-016-0659-4.
12. Murakami T., Iwanami E., Yasui A., Watanabe H., Chai S. The newest problems in the diagnosis of early stomach cancer. *Rinsho Geka*. 1962 May; 17: 321–30.
13. Yoshimori M. The natural history of early gastric cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 1989; 19 (2): 89–93.
14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017 Jan; 20 (1): 1–19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
15. Ajani J.A., D'Amico T.A., Almhanna K., Bentrem D.J., Chao J., Das P., Denlinger C.S., Fanta P., Farjah F., Fuchs C.S., Gerdes H., Gibson M., Glasgow R.E., Hayman J.A., Hochwald S., Hofstetter W.L., Ilson D.H., Jaroszewski D., Johung K.L., Keswani R.N., Kleinberg L.R., Korn W.M., Leong S., Linn C., Lockhart A.C., Ly Q.P., Mulcahy M.F., Orringer M.B., Perry K.A., Poultides G.A., Scott W.J., Strong V.E., Washington M.K., Weksler B., Willett C.G., Wright C.D., Zelman D., McMillian N., Sundar H. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14 (10): 1286–1312.
16. Tanabe S., Hirabayashi S., Oda I., Ono H., Nashimoto A., Isobe Y., Nunobe S. Gastric cancer treated by endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal resection in Japan from 2004 through 2006: JGCA nationwide registry conducted in 2013. *Gastric Cancer*. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/s10120-017-0699-4.
17. Barreto S.G., Windsor J.A. Redefining early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2016 Jan; 30 (1): 24–37. doi: 10.1007/s00464-015-4184-z.
18. Петерсон Б.Е., Чиссов Б.И., Авдеев Г.И. Ранняя онкологическая патология. Медицина. 1985; 320.
19. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*. 2005; 37 (6): 570–578.
20. Lee J.H., Min Y.W., Lee J.H., Kim E.R., Lee H., Min B.H., Kim J.J., Jang K.T., Kim K.M., Park C.K. Diagnostic group classifications of gastric neoplasms by endoscopic resection criteria before and after treatment: real-world experience. *Surg Endosc*. 2016 Sep; 30 (9): 3987–93. doi: 10.1007/s00464-015-4710-z.
21. Gotoda T., Iwasaki M., Kusano C., Seewald S., Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg*. 2010 Jun; 97 (6): 868–71. doi: 10.1002/bjs.7033.
22. Hasuike N., Ono H., Boku N., Mizusawa J., Takizawa K., Fukuda H., Oda I., Doyama H., Kaneko K., Hori S., Iishi H., Kurokawa Y., Muto M., Gastrointestinal Endoscopy Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG-GIESG). A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607). *Gastric Cancer*. 2017 Feb 21. doi: 10.1007/s10120-017-0704-y.
23. Kim Y.H., Kim J.H., Kim H., Kim H., Lee Y.C., Lee S.K., Shin S.K., Park J.C., Chung H.S., Park J.J., Youn Y.H., Park H., Noh S.H., Choi S.H. Is the recent WHO histological classification for gastric cancer helpful for application to endoscopic resection? *Gastric Cancer*. 2016 Jul; 19 (3): 869–75. doi: 10.1007/s10120-015-0538-4.
24. Lee I.S., Lee S., Park Y.S., Gong C.S., Yook J.H., Kim B.S. Applicability of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer: Mixed histology of poorly differentiated adenocarcinoma and signet ring cell carcinoma is a worse predictive factor of nodal metastasis. *Surg Oncol*. 2017 Mar; 26 (1): 8–12. doi: 10.1016/j.suronc.2016.12.001.
25. Imamura T., Komatsu S., Ichikawa D., Kawaguchi T., Kosuga T., Okamoto K., Konishi H., Shiozaki A., Fujiwara H., Otsuji E. Early signet ring cell carcinoma of the stomach is related to favorable prognosis and low incidence of lymph node metastasis. *J Surg Oncol*. 2016 Oct; 114 (5): 607–612. doi: 10.1002/jso.24377.
26. Tan D., Lauwers G. *Gastric Cancer*. Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 348.
27. Farinati F., Rugge M., Di Mario F., Valiante F., Baffa R. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. I.G.G.E.D.–Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Endoscopy*. 1993 May; 25 (4): 261–4.
28. Ryu D.G., Choi C.W., Kang D.H., Kim H.W., Park S.B., Kim S.J., Nam H.S. Clinical outcomes of endoscopic submucosa dissection for high-grade dysplasia from endoscopic forceps biopsy. *Gastric Cancer*. 2017 Jul; 20 (4): 671–678. doi: 10.1007/s10120-016-0665-6.
29. Fertitta A.M., Comin U., Terruzzi V., Minoli G., Zambelli A., Canatelli G., Bodini P., Bertoli G., Negri R., Brunati S. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. *Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group. Endoscopy*. 1993; 25 (4): 265–268.
30. Borchardt H., Borrmann R., Christeller E., Dietrich A., Fischer W., Gierke E.V., Mayer E. *Verdauungsschlauch: Dritter Teil*. Softcover reprint of the original 1st ed. 1929 edition. Berlin: Springer. 2012; 1076.
31. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg*. 1981 Mar; 11 (2): 127–39.
32. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011 Jun; 14 (2): 101–12. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5.
33. Ohta H., Noguchi Y., Takagi K., Nishi M., Kajitani T., Kato Y. Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer*. 1987 Sep 1; 60 (5): 1099–106.
34. Ohara Y., Toshikuni N., Matsueda K., Mouri H., Yamamoto H. The superficial elevated and depressed lesion type is an independent factor associated with non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2016; 30 (11): 4880–88.
35. Abe S., Oda I., Shimazu T., Kinjo T., Tada K., Sakamoto T., Kusano C., Gotoda T. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2011; 14 (1): 35–40.
36. Nakamura T., Yao T., Kakeji Y., Anai H., Morita M., Oda Y., Maehara Y. Depressed type of intramucosal differentiated-type gastric cancer has high cell proliferation and reduced apoptosis compared with the elevated type. *Gastric Cancer*. 2013 Jan; 16 (1): 94–9. doi: 10.1007/s10120-012-0152-7.
37. Собин Л.Х. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Логосфера, 2011; 22.
38. Антонович В.Б. Рентгенодиагностика заболеваний пищевода, желудка, кишечника. М.: Медицина, 1987; 400.
39. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993; 362.
40. Park K., Jang G., Baek S., Song H. Usefulness of combined PET/CT to assess regional lymph node involvement in gastric cancer. *Tumori*. 2014 Mar-Apr; 100 (2): 201–6. doi: 10.1700/1491.16415.
41. Park Y.M., Cho E., Kang H.Y., Kim J.M. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc*. 2011 Aug; 25 (8): 2666–77. doi: 10.1007/s00464-011-1627-z.
42. Park J.H., Lee S.H., Park J.M., Park C.S., Park K.S., Kim E.S., Cho K.B. Prediction of the indication criteria for endoscopic resection of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 21; 21 (39): 11160–7. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.11160.
43. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965; 64: 31–49.
44. Chen Y.C., Fang W.L., Wang R.F., Liu C.A., Yang M.H., Lo S.S., Wu C.W., Li A.F., Shyr Y.M., Huang K.H. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016 Jan; 22 (1): 197–202. doi: 10.1007/s12253-015-9996-6.
45. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, Lyon: IARC Press, 2010; 417.
46. Lewin K.J., Appelman H.D. Morphological variants of gastric adenocarcinoma. *Tumors Esophagus Stomach. Armed Forces Inst. Pathol.* Wash. DC. 1996; 313–317.
47. Everett S.M., Axon A.T.R. Early gastric cancer in Europe. *Gut*. 1997; 41 (2): 142–150.
48. Ming S.C. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*. 1977; 39 (6): 2475–2485.
49. Nagayo T. Microscopical cancer of the stomach: a study on histogenesis of gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 1975 Jul 15; 16 (1): 52–60.
50. Grundmann E., Schlake W. Histological classification of gastric cancer from initial to advanced stages. *Pathol Res Pract*. 1982; 173 (3): 260–74.
51. Kodama Y., Inokuchi K., Soejima K., Matsusaka T., Okamura T. Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer*. 1983 Jan 15; 51 (2): 320–6.
52. Goseki N., Takizawa T., Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*. 1992 May; 33 (5): 606–12.
53. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Geneva WHO, IARC Press, Lyon 2000; 103–19.
54. Fang C., Shi J., Sun Q., Gold J.S., Xu G.F., Liu W.J., Zou X.P., Huang Q. Risk factors of lymph node metastasis in early gastric carcinomas diagnosed by WHO criteria in 379 Chinese patients. *J Dig Dis*. 2016; 17 (8): 526–537.
55. Huang Q., Fang C., Shi J., Sun Q., Wu H., Gold J.S., Weber H.C., Guan W., Zhang Y., Yu C., Zou X., Mashimo H. Differences in Clinicopa-

thology of Early Gastric Carcinoma between Proximal and Distal Location in 438 Chinese Patients. *Sci Rep*. 2015 Aug 27; 5: 13439. doi: 10.1038/srep13439.

56. Lee H.J., Kim G.H., Park D.Y., Lee B.E., Jeon H.K., Jhi J.H., Song G.A. Is endoscopic submucosal dissection safe for papillary adenocarcinoma of the stomach? *World J. Gastroenterol*. 2015; 21 (13): 3944–3952. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3944.

57. Huang Q., Zou X. Clinicopathology of Early Gastric Carcinoma: An Update for Pathologists and Gastroenterologists. *Gastrointest Tumors*. 2017 Mar; 3 (3–4): 115–124. doi: 10.1159/000456005.

58. Lee J.H., Choi I.J., Kook M.C., Nam B.H., Kim Y.W., Ryu K.W. Risk factors for lymph node metastasis in patients with early gastric cancer and signet ring cell histology. *Br J Surg*. 2010 May; 97 (5): 732–6. doi: 10.1002/bjs.6941.

59. Yoo C.H., Park S.J., Park M.I., Moon W., Kim H.H., Lee J.S., Song J.Y., Jang H.K. Submucosal tumor-like early-stage mucinous gastric carcinoma: a case study. *Korean J Gastroenterol*. 2013 Aug 25; 62 (2): 122–5.

60. Adachi Y., Yasuda K., Inomata M., Shiraishi N., Kitano S., Sugimachi K. Clinicopathologic study of early-stage mucinous gastric carcinoma. *Cancer*. 2001 Feb 15; 91 (4): 698–703.

61. Caruso R.A. The histogenesis of mucinous adenocarcinoma of the stomach from observations in early gastric cancer. *Ann Diagn Pathol*. 1999 Jun; 3 (3): 160–4.

62. Fang W.L., Wu C.W., Lo S.S., Chen J.H., Hsieh M.C., Shen K.H., Li A.F., Tai L.C., Lui W.Y. Mucin-producing gastric cancer: clinicopathological difference between signet ring cell carcinoma and mucinous carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2009 Jul-Aug; 56 (93): 1227–31.

63. Shin D.H., Kim G.H., Lee B.E., Lee J.W., Ha D.W., Jeon H.K., Baek D.H., Song G.A., Ahn S.J., Park D.Y. Clinicopathologic features of early gastric carcinoma with lymphoid stroma and feasibility of endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc*. 2017 Apr 13. doi: 10.1007/s00464-017-5470-8.

64. Lim H., Lee I.S., Lee J.H., Park Y.S., Kang H.J., Na H.K., Ahn J.Y., Kim D.H., Choi K.D., Song H.J., Lee G.H., Jung H.Y., Kim J.H., Kim B.S., Yook J.H., Kim B.S. Clinical application of early gastric carcinoma with lymphoid stroma based on lymph node metastasis status. *Gastric Cancer*. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/s10120-017-0703-z.

65. Huh C.W., Jung D.H., Kim H., Kim H., Youn Y.H., Park H., Kim J.W., Choi S.H., Noh S.H., Kim J.H. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with lymphoid stroma in early gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2016 Nov; 114 (6): 769–772. doi: 10.1002/jso.24385.

66. Lim J.H., Kim S.G., Choi J., Im J.P., Kim J.S., Jung H.C. Risk factors for synchronous or metachronous tumor development after endoscopic resection of gastric neoplasms. *Gastric Cancer*. 2015; 18 (4): 817–823. doi: 10.1007/s10120-014-0438-z.

67. Kim Y.H., Park J.H., Park C.K., Kim J.H., Lee S.K., Lee Y.C., Noh S.H., Kim H. Histologic purity of signet ring cell carcinoma is a favorable risk factor for lymph node metastasis in poorly cohesive, submucosa-invasive early gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2017 Jul; 20 (4): 583–590. doi: 10.1007/s10120-016-0645-x.

68. Pyo J.H., Lee H., Min B.H., Lee J.H., Choi M.G., Lee J.H., Sohn T.S., Bae J.M., Kim K.M., Yeon S., Jung S.H., Kim J.J., Kim S. Early gastric cancer with a mixed-type Lauren classification is more aggressive and exhibits greater lymph node metastasis. *J Gastroenterol*. 2017; 52 (5): 594–601. doi: 10.1007/s00535-016-1254-5.

69. Pyo J.H., Ahn S., Lee H., Min B.H., Lee J.H., Shim S.G., Choi M.G., Lee J.H., Sohn T.S., Bae J.M., Kim K.M., Yeon S., Jung S.H., Kim J.J., Kim S. Clinicopathological Features and Prognosis of Mixed-Type T1a Gastric Cancer Based on Lauren's Classification. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec; 23 (Suppl 5): 784–91.

70. Hwang C.S., Ahn S., Lee B.E., Lee S.J., Kim A., Choi C.I., Kim D.H., Jeon T.Y., Kim G.H., Song G.A., Park D.Y. Risk of lymph node

metastasis in mixed-type early gastric cancer determined by the extent of the poorly differentiated component. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22 (15): 4020–6. doi: 10.3748/wjg.v22.i15.4020.

71. Han J.P., Hong S.J., Kim H.K. Long-term outcomes of early gastric cancer diagnosed as mixed adenocarcinoma after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb; 30 (2): 316–20. doi: 10.1111/jgh.12838.

72. Park H.K., Lee K.Y., Yoo M.W., Hwang T.S., Han H.S. Mixed Carcinoma as an Independent Prognostic Factor in Submucosal Invasive Gastric Carcinoma. *J Korean Med Sci*. 2016 Jun; 31 (6): 866–72. doi: 10.3346/jkms.2016.31.6.866.

73. Shim C.N., Chung H., Park J.C., Lee H., Shin S.K., Lee S.K., Lee Y.C. Early gastric cancer with mixed histology predominantly of differentiated type is a distinct subtype with different therapeutic outcomes of endoscopic resection. *Surg Endosc*. 2015 Jul; 29 (7): 1787–94. doi: 10.1007/s00464-014-3861-7.

74. Carriaga M.T., Henson D.E. The histologic grading of cancer. *Cancer*. 1995; 75 (1): 406–421.

75. Saragoni L., Gaudio M., Morgagni P., Folli S., Vio A., Scarpi E., Saragoni A. The role of growth patterns, according to Kodama's classification, and lymph node status, as important prognostic factors in early gastric cancer: analysis of 412 cases. *Gastric Cancer*. 2000 Dec 27; 3 (3): 134–140.

76. Saragoni L., Morgagni P., Gardini A., Marfisi C., Vittimberga G., Garcea D., Scarpi E. Early gastric cancer: diagnosis, staging, and clinical impact. Evaluation of 530 patients. New elements for an updated definition and classification. *Gastric Cancer*. 2013 Oct; 16 (4): 549–54. doi: 10.1007/s10120-013-0233-2.

77. Zhao B.W., Chen Y.M., Jiang S.S., Chen Y.B., Zhou Z.W., Li Y.F. Lymph Node Metastasis, a Unique Independent Prognostic Factor in Early Gastric Cancer. *PLoS One*. 2015 Jul 8; 10 (7): e0129531. doi: 10.1371/journal.pone.0129531.

78. Белоус Т.А. Клиническая морфология начального рака желудка. [Автореф. дис. ... канд. мед. наук]. [Москва]: 1998; 180.

79. Sekiguchi M., Oda I., Taniguchi H., Suzuki H., Morita S., Fukagawa T., Sekine S., Kushima R., Katai H. Risk stratification and predictive risk-scoring model for lymph node metastasis in early gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2016; 51 (10): 961–970. doi: 10.1007/s00535-016-1180-6.

80. Monahan K.J., Hopkins L. Diagnosis and Management of Hereditary Gastric Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016; 205: 45–60. doi: 10.1007/978-3-319-29998-3_4.

81. Brandão C., Dinis-Ribeiro M. Early diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer: (not only) an endoscopic challenge! *Endosc Int Open*. 2016 Dec; 4 (12): E1311E1312.

82. Fujita H., Lennerz J.K., Chung D.C., Patel D., Deshpande V., Yoon S.S., Lauwers G.Y. Endoscopic surveillance of patients with hereditary diffuse gastric cancer: biopsy recommendations after topographic distribution of cancer foci in a series of 10 CDH1-mutated gastrectomies. *Am J Surg Pathol*. 2012 Nov; 36 (11): 1709–17. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826ca204.

83. Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D., Carneiro F., Guilford P., Blair V., Chung D.C., Norton J., Ragunath K., Van Krieken J.H., Derryhouse S., Caldas C.; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010 Jul; 47 (7): 436–44. doi: 10.1136/jmg.2009.074237.

84. Hüneburg R., Marwitz T., van Heteren P., Weismüller T.J., Trebicka J., Adam R., Nattermann J. Chromoendoscopy in combination with random biopsies does not improve detection of gastric cancer foci in CDH1 mutation positive patients. *Endosc. Int. Open*. 2016; 04 (12): E1305–E1310.

Поступила 7.08.17

Принята в печать 7.09.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пирогов Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения, МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: pirogov@mail.ru. SPIN-код: 7812-5502.

Соколов Виктор Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий эндоскопическим отделением, МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: profvvs@bk.ru.

Беляков Михаил Михайлович, врач патологоанатомического отделения отдела патоморфологии, МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: mephstophel_ru@yahoo.com.

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ (г. Москва, Россия). karpin@mail.ru. SPIN-код: 1759-8101

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EARLY GASTRIC CANCER: THE MODERN OPINION

S.S. Pirogov, V.V. Sokolov, M.M. Belyakov, A.D. Kaprin

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, branch of National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: pirogov@mail.ru

Abstract

The review presents the clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. According to the most recent concepts, early gastric cancer is considered as endoscopically resectable cancer with good prognosis. Currently, early gastric cancer is defined as non-invasive high-grade intraepithelial neoplasia (severe dysplasia) and well-differentiated adenocarcinoma with intramucosal (T1a) and/or minor submucosal (T1b1) invasion as well as poorly cohesive carcinoma, including signet-ring cell carcinoma, confined to the gastric mucosa (≤ 3 cm) without ulceration. Most authors consider that early gastric cancer should be characterized by the absence of regional lymph nodes (N0) and distant metastasis (M0). Early gastric cancer should be classified according to the macroscopic criteria proposed by the Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy or the revised version of the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract as well as according to the World Health Organization classification and the recommendations of the Japanese Gastric Cancer Association. It is important to evaluate lymphovascular invasion in all early gastric cancer cases because of high risk of local metastases. Moreover, cases with mixed-type early gastric cancer (differentiated and undifferentiated components) need to be carefully examined, as they are high-metastatic potential lesions. The review considers predictive criteria for assessing the risk of regional metastasis in early gastric cancer. Cases of hereditary diffuse gastric cancer caused by CDH1 gene mutations have been also analyzed. A literature review have allowed us to give recommendations on the risk stratification and the choice of an adequate treatment in patients with early gastric cancer.

Key words: early gastric cancer, definition, classification, carcinoma in situ, high-grade dysplasia, intraepithelial neoplasia.

REFERENCES

1. Kolobaev I.V. The optimal extent of lymph node dissection for early gastric cancer [PhD thesis]. [Moscow]. 2009. 105. [in Russian]
2. Turkin I.N., Davydov M.I. What does determine the extent of lymph node dissection for early gastric cancer? Siberian Journal of Oncology. 2013; 2(56): 12–17. [in Russian]
3. Skoropad V.Yu., Berdov B.A. Early gastric cancer (pT1): clinical and morphological characteristics and surgical treatment outcomes. Annals of Surgery. 2003; 4: 30–36. [in Russian]
4. Lambert R. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest. Endosc. 2003; 58 (6 Suppl): S3–43.
5. Hata W., Gotoda T., Oyama T., Kawata N., Takahashi A., Yoshifuku Y., Hoteya S., Nakagawa M., Hirano M., Esaki M., Matsuda M., Ohnita K., Yamanouchi K., Yoshida M., Dohi O., Takada J., Tanaka K., Yamada S., Tsuji T., Ito H., Hayashi Y., Nakaya N., Nakamura T., Shimosegawa T. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: “eCura system”. Am J Gastroenterol. 2017 Jun; 112 (6): 874–881. doi: 10.1038/ajg.2017.95.
6. Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M., Ono H., Nakanishi Y., Shimoda T., Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer. 2000 Dec; 3 (4): 219–225.
7. Isozaki H., Okajima K., Ichiinona T., Fujii K., Nomura E., Izumi N., Ohshima T. Distant lymph node metastasis of early gastric cancer. Surg. Today. 1997; 27 (7): 600–605.
8. Abe S., Oda I., Nakajima T., Suzuki H., Nonaka S., Yoshinaga S., Sekine S., Taniguchi H., Kushima R., Iwasa S., Saito Y., Katai H. A case of local recurrence and distant metastasis following curative endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. Gastric Cancer. 2015; 18 (1): 188–192. doi: 10.1007/s10120-014-0341-7.
9. Han S., Hsu A., Wassef W.Y. An update in the endoscopic management of gastric cancer. Curr Opin Gastroenterol. 2016; 32 (6): 492–500.
10. Cesaretti M., Zarzavadjian L.E., Bian A. In vivo medical imaging technologies: new possibility in diagnosis of gastric cancer. Minerva Chir. 2016; 71 (4): 270–277.
11. Sumiyama K. Past and current trends in endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan. Gastric Cancer. 2017; 20 (S1): 20–27. doi: 10.1007/s10120-016-0659-4.
12. Murakami T., Iwanami E., Yasui A., Watanabe H., Chai S. The newest problems in the diagnosis of early stomach cancer. Rinsho Geka. 1962 May; 17: 321–30.
13. Yoshimori M. The natural history of early gastric cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 1989; 19 (2): 89–93.
14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric Cancer. 2017 Jan; 20 (1): 1–19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
15. Ajani J.A., D’Amico T.A., Almhanna K., Bentrem D.J., Chao J., Das P., Denlinger C.S., Fanta P., Farjah F., Fuchs C.S., Gerdes H., Gibson M., Glasgow R.E., Hayman J.A., Hochwald S., Hofstetter W.L., Ilson D.H., Jaroszewski D., Johung K.L., Keswani R.N., Kleinberg L.R., Korn W.M., Leong S., Linn C., Lockhart A.C., Ly Q.P., Mulcahy M.F., Orringer M.B., Perry K.A., Poultsides G.A., Scott W.J., Strong V.E., Washington M.K., Weksler B., Willett C.G., Wright C.D., Zelman D., McMillian N., Sundar H. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016; 14 (10): 1286–1312.
16. Tanabe S., Hirabayashi S., Oda I., Ono H., Nashimoto A., Isobe Y., Nunobe S. Gastric cancer treated by endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal resection in Japan from 2004 through 2006: JGCA nationwide registry conducted in 2013. Gastric Cancer. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/s10120-017-0699-4.
17. Barreto S.G., Windsor J.A. Redefining early gastric cancer. Surg Endosc. 2016 Jan; 30 (1): 24–37. doi: 10.1007/s00464-015-4184-z.
18. Peterson B.E., Chissov V.I., Avdeev G.I. Early oncological pathology. Ранняя онкологическая патология. Moscow; 1985: 320. [in Russian]
19. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy. 2005; 37 (6): 570–578.
20. Lee J.H., Min Y.W., Lee J.H., Kim E.R., Lee H., Min B.H., Kim J.J., Jang K.T., Kim K.M., Park C.K. Diagnostic group classifications of gastric neoplasms by endoscopic resection criteria before and after treatment: real-world experience. Surg Endosc. 2016 Sep; 30 (9): 3987–93. doi: 10.1007/s00464-015-4710-z.
21. Gotoda T., Iwasaki M., Kusano C., Seewald S., Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. Br J Surg. 2010 Jun; 97 (6): 868–71. doi: 10.1002/bjs.7033.
22. Hasuike N., Ono H., Boku N., Mizusawa J., Takizawa K., Fukuda H., Oda I., Doyama H., Kaneko K., Hori S., Iishi H., Kurokawa Y., Muto M.,

- Gastrointestinal Endoscopy Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG-GIESG).* A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607). *Gastric Cancer*. 2017 Feb 21. doi: 10.1007/s10120-017-0704-y.
23. Kim Y.H., Kim J.H., Kim H., Kim H., Lee Y.C., Lee S.K., Shin S.K., Park J.C., Chung H.S., Park J.J., Youn Y.H., Park H., Noh S.H., Choi S.H. Is the recent WHO histological classification for gastric cancer helpful for application to endoscopic resection? *Gastric Cancer*. 2016 Jul; 19 (3): 869–75. doi: 10.1007/s10120-015-0538-4.
24. Lee I.S., Lee S., Park Y.S., Gong C.S., Yook J.H., Kim B.S. Applicability of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer: Mixed histology of poorly differentiated adenocarcinoma and signet ring cell carcinoma is a worse predictive factor of nodal metastasis. *Surg Oncol*. 2017 Mar; 26 (1): 8–12. doi: 10.1016/j.suronc.2016.12.001
25. Imamura T., Komatsu S., Ichikawa D., Kawaguchi T., Kosuga T., Okamoto K., Konishi H., Shiozaki A., Fujiwara H., Otsuji E. Early signet ring cell carcinoma of the stomach is related to favorable prognosis and low incidence of lymph node metastasis. *J Surg Oncol*. 2016 Oct; 114 (5): 607–612. doi: 10.1002/jso.24377.
26. Tan D., Lauwers G. *Gastric Cancer*. Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 348.
27. Farinati F., Rugge M., Di Mario F., Valiante F., Baffa R. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. I.G.G.E.D.--Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Endoscopy*. 1993 May; 25 (4): 261–4.
28. Ryu D.G., Choi C.W., Kang D.H., Kim H.W., Park S.B., Kim S.J., Nam H.S. Clinical outcomes of endoscopic submucosa dissection for high-grade dysplasia from endoscopic forceps biopsy. *Gastric Cancer*. 2017 Jul; 20 (4): 671–678. doi: 10.1007/s10120-016-0665-6.
29. Ferritti A.M., Comin U., Terruzzi V., Minoli G., Zambelli A., Cannatelli G., Bodini P., Bertoli G., Negri R., Brunati S. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. *Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group*. *Endoscopy*. 1993; 25 (4): 265–268.
30. Borchardt H., Borrmann R., Christeller E., Dietrich A., Fischer W., Gierke E.V., Mayer E. *Verdauungsschlauch: Dritter Teil*. Softcover reprint of the original 1st ed. 1929 edition. Berlin: Springer. 2012; 1076.
31. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg*. 1981 Mar; 11 (2): 127–39.
32. *Japanese Gastric Cancer Association*. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011 Jun; 14 (2): 101–12. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5.
33. Ohta H., Noguchi Y., Takagi K., Nishi M., Kajitani T., Kato Y. Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer*. 1987 Sep 1; 60 (5): 1099–106.
34. Ohara Y., Toshikuni N., Matsueda K., Mouri H., Yamamoto H. The superficial elevated and depressed lesion type is an independent factor associated with non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2016; 30 (11): 4880–88.
35. Abe S., Oda I., Shimazu T., Kinjo T., Tada K., Sakamoto T., Kusano C., Gotoda T. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2011; 14 (1): 35–40.
36. Nakamura T., Yao T., Kakeji Y., Anai H., Morita M., Oda Y., Maehara Y. Depressed type of intramucosal differentiated-type gastric cancer has high cell proliferation and reduced apoptosis compared with the elevated type. *Gastric Cancer*. 2013 Jan; 16 (1): 94–9. doi: 10.1007/s10120-012-0152-7.
37. Sobin L.Kh. TNM. Classification of malignant tumors. Moscow, 2011; 22. [in Russian]
38. Antonovich V.B. X-ray diagnosis of diseases of the esophagus, stomach, intestines. Moscow, 1987; 400. [in Russian]
39. Aruin L.I., Grigor'ev P.Ya., Isakov V.A., Yakovenko E.P. Chronic gastritis. Amsterdam, 1993; 362. [in Russian]
40. Park K., Jang G., Baek S., Song H. Usefulness of combined PET/CT to assess regional lymph node involvement in gastric cancer. *Tumori*. 2014 Mar-Apr; 100 (2): 201–6. doi: 10.1700/1491.16415.
41. Park Y.M., Cho E., Kang H.Y., Kim J.M. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc*. 2011 Aug; 25 (8): 2666–77. doi: 10.1007/s00464-011-1627-z.
42. Park J.H., Lee S.H., Park J.M., Park C.S., Park K.S., Kim E.S., Cho K.B. Prediction of the indication criteria for endoscopic resection of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 21; 21 (39): 11160–7. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.11160.
43. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965; 64: 31–49.
44. Chen Y.C., Fang W.L., Wang R.F., Liu C.A., Yang M.H., Lo S.S., Wu C.W., Li A.F., Shyr Y.M., Huang K.H. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016 Jan; 22 (1): 197–202. doi: 10.1007/s12253-015-9996-6.
45. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, Lyon: IARC Press, 2010; 417.
46. Lewin K.J., Appelman H.D. Morphological variants of gastric adenocarcinoma. *Tumors Esophagus Stomach*. Armed Forces Inst. Pathol. Wash. DC. 1996; 313–317.
47. Everett S.M., Axon A.T.R. Early gastric cancer in Europe. *Gut*. 1997; 41 (2): 142–150.
48. Ming S.C. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*. 1977; 39 (6): 2475–2485.
49. Nagayo T. Microscopical cancer of the stomach a study on histogenesis of gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 1975 Jul 15; 16 (1): 52–60.
50. Grundmann E., Schlake W. Histological classification of gastric cancer from initial to advanced stages. *Pathol Res Pract*. 1982; 173 (3): 260–74.
51. Kodama Y., Inokuchi K., Soejima K., Matsusaka T., Okamura T. Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer*. 1983 Jan 15; 51 (2): 320–6.
52. Goseki N., Takizawa T., Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*. 1992 May; 33 (5): 606–12.
53. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Geneva WHO, IARC Press, Lyon 2000; 103–19.
54. Fang C., Shi J., Sun Q., Gold J.S., Xu G.F., Liu W.J., Zou X.P., Huang Q. Risk factors of lymph node metastasis in early gastric carcinomas diagnosed by WHO criteria in 379 Chinese patients. *J Dig Dis*. 2016; 17 (8): 526–537.
55. Huang Q., Fang C., Shi J., Sun Q., Wu H., Gold J.S., Weber H.C., Guan W., Zhang Y., Yu C., Zou X., Mashimo H. Differences in Clinicopathology of Early Gastric Carcinoma between Proximal and Distal Location in 438 Chinese Patients. *Sci Rep*. 2015 Aug 27; 5: 13439. doi: 10.1038/srep13439.
56. Lee H.J., Kim G.H., Park D.Y., Lee B.E., Jeon H.K., Jhi J.H., Song G.A. Is endoscopic submucosal dissection safe for papillary adenocarcinoma of the stomach? *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (13): 3944–3952. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3944.
57. Huang Q., Zou X. Clinicopathology of Early Gastric Carcinoma: An Update for Pathologists and Gastroenterologists. *Gastrointest Tumors*. 2017 Mar; 3 (3–4): 115–124. doi: 10.1159/000456005.
58. Lee J.H., Choi I.J., Kook M.C., Nam B.H., Kim Y.W., Ryu K.W. Risk factors for lymph node metastasis in patients with early gastric cancer and signet ring cell histology. *Br J Surg*. 2010 May; 97 (5): 732–6. doi: 10.1002/bjs.6941.
59. Yoo C.H., Park S.J., Park M.I., Moon W., Kim H.H., Lee J.S., Song J.Y., Jang H.K. Submucosal tumor-like early-stage mucinous gastric carcinoma: a case study. *Korean J Gastroenterol*. 2013 Aug 25; 62 (2): 122–5.
60. Adachi Y., Yasuda K., Inomata M., Shiraishi N., Kitano S., Sugimachi K. Clinicopathologic study of early-stage mucinous gastric carcinoma. *Cancer*. 2001 Feb 15; 91 (4): 698–703.
61. Caruso R.A. The histogenesis of mucinous adenocarcinoma of the stomach from observations in early gastric cancer. *Ann Diagn Pathol*. 1999 Jun; 3 (3): 160–4.
62. Fang W.L., Wu C.W., Lo S.S., Chen J.H., Hsieh M.C., Shen K.H., Li A.F., Tai L.C., Lui W.Y. Mucin-producing gastric cancer: clinicopathological difference between signet ring cell carcinoma and mucinous carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2009 Jul-Aug; 56 (93): 1227–31.
63. Shin D.H., Kim G.H., Lee B.E., Lee J.W., Ha D.W., Jeon H.K., Baek D.H., Song G.A., Ahn S.J., Park D.Y. Clinicopathologic features of early gastric carcinoma with lymphoid stroma and feasibility of endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc*. 2017 Apr 13. doi: 10.1007/s00464-017-5470-8.
64. Lim H., Lee I.S., Lee J.H., Park Y.S., Kang H.J., Na H.K., Ahn J.Y., Kim D.H., Choi K.D., Song H.J., Lee G.H., Jung H.Y., Kim J.H., Kim B.S., Yook J.H., Kim B.S. Clinical application of early gastric carcinoma with lymphoid stroma based on lymph node metastasis status. *Gastric Cancer*. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/s10120-017-0703-z.
65. Huh C.W., Jung D.H., Kim H., Kim H., Youn Y.H., Park H., Kim J.W., Choi S.H., Noh S.H., Kim J.H. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with lymphoid stroma in early gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2016 Nov; 114 (6): 769–772. doi: 10.1002/jso.24385.
66. Lim J.H., Kim S.G., Choi J., Im J.P., Kim J.S., Jung H.C. Risk factors for synchronous or metachronous tumor development after endoscopic resection of gastric neoplasms. *Gastric Cancer*. 2015; 18 (4): 817–823. doi: 10.1007/s10120-014-0438-z.
67. Kim Y.H., Park J.H., Park C.K., Kim J.H., Lee S.K., Lee Y.C., Noh S.H., Kim H. Histologic purity of signet ring cell carcinoma is a

favorable risk factor for lymph node metastasis in poorly cohesive, submucosa-invasive early gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2017 Jul; 20 (4): 583–590. doi: 10.1007/s10120-016-0645-x.

68. Pyo J.H., Lee H., Min B.H., Lee J.H., Choi M.G., Lee J.H., Sohn T.S., Bae J.M., Kim K.M., Yeon S., Jung S.H., Kim J.J., Kim S. Early gastric cancer with a mixed-type Lauren classification is more aggressive and exhibits greater lymph node metastasis. *J Gastroenterol*. 2017; 52 (5): 594–601. doi: 10.1007/s00535-016-1254-5.

69. Pyo J.H., Ahn S., Lee H., Min B.H., Lee J.H., Shim S.G., Choi M.G., Lee J.H., Sohn T.S., Bae J.M., Kim K.M., Yeon S., Jung S.H., Kim J.J., Kim S. Clinicopathological Features and Prognosis of Mixed-Type T1a Gastric Cancer Based on Lauren's Classification. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec; 23 (Suppl 5): 784–91.

70. Hwang C.S., Ahn S., Lee B.E., Lee S.J., Kim A., Choi C.I., Kim D.H., Jeon T.Y., Kim G.H., Song G.A., Park D.Y. Risk of lymph node metastasis in mixed-type early gastric cancer determined by the extent of the poorly differentiated component. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22 (15): 4020–6. doi: 10.3748/wjg.v22.i15.4020.

71. Han J.P., Hong S.J., Kim H.K. Long-term outcomes of early gastric cancer diagnosed as mixed adenocarcinoma after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb; 30 (2): 316–20. doi: 10.1111/jgh.12838.

72. Park H.K., Lee K.Y., Yoo M.W., Hwang T.S., Han H.S. Mixed Carcinoma as an Independent Prognostic Factor in Submucosal Invasive Gastric Carcinoma. *J Korean Med Sci*. 2016 Jun; 31 (6): 866–72. doi: 10.3346/jkms.2016.31.6.866.

73. Shim C.N., Chung H., Park J.C., Lee H., Shin S.K., Lee S.K., Lee Y.C. Early gastric cancer with mixed histology predominantly of differentiated type is a distinct subtype with different therapeutic outcomes of endoscopic resection. *Surg Endosc*. 2015 Jul; 29 (7): 1787–94. doi: 10.1007/s00464-014-3861-7.

74. Carriaga M.T., Henson D.E. The histologic grading of cancer. *Cancer*. 1995; 75 (1): 406–421.

75. Saragoni L., Gaudio M., Morgagni P., Folli S., Vio A., Scarpi E., Saragoni A. The role of growth patterns, according to Kodama's classification, and lymph node status, as important prognostic factors in early gastric cancer: analysis of 412 cases. *Gastric Cancer*. 2000 Dec 27; 3 (3): 134–140.

76. Saragoni L., Morgagni P., Gardini A., Marfisi C., Vittimberga G., Garcea D., Scarpi E. Early gastric cancer: diagnosis, staging, and clinical impact. Evaluation of 530 patients. New elements for an updated definition and classification. *Gastric Cancer*. 2013 Oct; 16 (4): 549–54. doi: 10.1007/s10120-013-0233-2.

77. Zhao B.W., Chen Y.M., Jiang S.S., Chen Y.B., Zhou Z.W., Li Y.F. Lymph Node Metastasis, a Unique Independent Prognostic Factor in Early Gastric Cancer. *PLoS One*. 2015 Jul 8; 10 (7): e0129531. doi: 10.1371/journal.pone.0129531.

78. Belous T.A. Clinical morphology of the initial stomach cancer. [Abstract of PhD thesis]. [Moscow]: 1998; 180. [in Russian]

79. Sekiguchi M., Oda I., Taniguchi H., Suzuki H., Morita S., Fukagawa T., Sekine S., Kushima R., Katai H. Risk stratification and predictive risk-scoring model for lymph node metastasis in early gastric cancer. *J. Gastroenterol*. 2016; 51 (10): 961–970. doi: 10.1007/s00535-016-1180-6.

80. Monahan K.J., Hopkins L. Diagnosis and Management of Hereditary Gastric Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016; 205: 45–60. doi: 10.1007/978-3-319-29998-3_4.

81. Brandão C., Dinis-Ribeiro M. Early diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer: (not only) an endoscopic challenge! *Endosc Int Open*. 2016 Dec; 4 (12): E1311E1312.

82. Fujita H., Lennerz J.K., Chung D.C., Patel D., Deshpande V., Yoon S.S., Lauwers G.Y. Endoscopic surveillance of patients with hereditary diffuse gastric cancer: biopsy recommendations after topographic distribution of cancer foci in a series of 10 CDH1-mutated gastrectomies. *Am J Surg Pathol*. 2012 Nov; 36 (11): 1709–17. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826ca204.

83. Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D., Carneiro F., Guilford P., Blair V., Chung D.C., Norton J., Ragunath K., Van Krieken J.H., Derryhouse S., Caldas C.; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010 Jul; 47 (7): 436–44. doi: 10.1136/jmg.2009.074237.

84. Hüneburg R., Marwitz T., van Heteren P., Weismüller T.J., Trebicka J., Adam R., Nattermann J. Chromoendoscopy in combination with random biopsies does not improve detection of gastric cancer foci in CDH1 mutation positive patients. *Endosc. Int. Open*. 2016; 04 (12): E1305–E1310.

Received 7.08.17

Accepted 7.09.17

ABOUT THE AUTHORS

Sergey S. Pirogov, MD, PhD, lead staff research, endoscopy department, P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, branch of National Medical Radiology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: pirogov@mail.ru. SPIN-code: 7812-5502.

Viktor V. Sokolov, Professor, MD, PhD, Head of Endoscopy Department, P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, branch of National Medical Radiology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: profvvs@bk.ru.

Mikhail M. Belyakov, MD, Physician, Pathology Department, P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, branch of National Medical Radiology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: mephistophel_ru@yahoo.com.

Andrey D. Kaprin, Professor, MD, PhD, Academician of RAS, Head of National Medical Radiology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: kaprin@mail.ru. SPIN-code: 1759-8101.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests