

ФГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный университет”

**Джалалов Надыр Рауфович**

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему: “Пред- и послеоперационная морфологическая диагностика  
у пациентов с неоплазиями желудочно-кишечного тракта”

Уровень образования: специалитет

Направление: “Медицина”

Основная образовательная программа 31.05.01 “Лечебное дело”

**Научный руководитель:**

д.м.н., доцент,  
Кащенко Виктор Анатольевич

**Рецензент:**

д.м.н., профессор,  
Акимов Владимир Павлович

Санкт-Петербург

2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	4
АКТУАЛЬНОСТЬ .....	4
Новизна исследования.....	6
Цель и задачи.....	7
ГЛАВА 1. ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖКТ .....	8
1.1. Классификация эпителиальных новообразований ЖКТ и пути канцерогенеза. ....	8
1.2 Методы получения материала для морфологической диагностики ..	22
1.3 Причины и факторы расхождения морфологических диагнозов по данным литературы.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
ВЫВОДЫ .....	47
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	48

## Перечень условных сокращений

ACRG-азиатская группа по изучению рака  
ESD- эндоскопическая подслизистая диссекция  
EMR- эндоскопическая резекция слизистой  
PMR-фрагментарная резекция слизистой  
JGES-Японское общество гастроинтестинальной эндоскопии  
LST-G-латерально-стелющаяся опухоль гранулярного типа  
LST-NG- латерально-стелющаяся опухоль негранулярного типа  
MSI-микросателлитная нестабильность  
NCCN-американское национальное общество онкологов  
TCGA-атласа ракового генома  
ВОЗ-всемирная организация здравоохранения  
ВКС-видеоколоноскопия  
ГЭРБ-гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ГЭП -гастроэзофагеальный переход  
ГПОД-грыжа пищеводного отверстия диафрагмы  
ЖКТ-желудочно-кишечный тракт  
ИПП-ингибиторы протонной помпы  
КРР-колоректальный рак  
ПБ-пищевод Барретта  
ЭГДС-эзофагогастродуоденоскопия  
ЭУС-эндоскопическая ультрасонография

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность**

Учитывая огромный удельный вес опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта, актуальность вопроса адекватной диагностики и лечения этих состояний для современной медицины не вызывает сомнений. По подсчетам GLOBOCAN, только за 2020 год заболеваемость и смертность от новообразований пищевода, желудка и кишечника составила 604 100 (3.1% от общего числа злокачественных новообразований) случаев (544 076 (5.5%) смертей), 1,89 млн (5.6% от общего числа злокачественных новообразований) случаев (768 793 (7.7%) смертей) и 1,93 млн. (10% от общего числа злокачественных новообразований) случаев (935 173 (9.4%) смертей) соответственно. [1]

Все это диктует более пристальное и широкое обследование населения, особенно из групп риска, эндоскопическими методами диагностики, что в свою очередь позволяет все чаще выявлять новообразования на самых ранних стадиях. Однако выявление ранних эпителиальных новообразований в просвете ЖКТ является показанием к выполнению щипцевой биопсии с последующим гистологическим исследованием биоптатов, что на сегодняшний день является неотъемлемой частью эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта.

В последнее время в литературе, все чаще поднимаются вопросы о ситуациях, связанных с расхождением в морфологических диагнозах по результатам щипцевой биопсии и морфологического исследования удаленного эндоскопически образования.[55-58]

По данным многочисленных исследований существуют определенные факторы, такие как технические ограничения эндоскопических вмешательств – например, пропуск неопластических фокусов при щипцевой биопсии, по причине гетерогенности опухоли, учитывая тот факт, что объем биопсии

составляет лишь малую часть всей неоплазии. Также, стоит принять во внимание недостатки щипцовой биопсии - травматизация слизистой оболочки, образование фиброза, затрудняющего последующее эндоскопическое лечение. Локализация, размеры, эндоскопические характеристики неоплазии (форма, контактная ранимость, сосудистый рисунок и мн.др)., также могут вносить вклад в процент ошибок предоперационной биопсии. Кроме того, человеческий фактор, операторозависимость мануальных методик, качество морфологического исследования могут быть факторами, влияющими на расхождение данных эндоскопической биопсии и окончательного морфологического диагноза.

Все эти факторы определяют случаи “апгрейдов” (утяжеления) и “даунгрейдов” (снижение тяжести) диагноза по сравнению с операционным материалом. Таким образом, неточность полученных данных может повлиять на дальнейшую тактику ведения пациента, в т. ч., стать причиной необоснованного или нерадикального оперативного вмешательства.

Понимание факторов, способствующих этим расхождениям, имеет решающее значение для повышения точности диагностики и повышения качества проводимого лечения.

Несомненно, качественная предоперационная эндоскопическая диагностика играет решающую роль в определении дальнейшей тактики лечения пациента, поскольку позволяет с высокой точностью предсказать морфологию образования, глубину ее инвазии и, следовательно, более адекватно спланировать тактику радикального оперативного лечения, исходя из стратификации пациентов по рискам регионарного метастазирования.

## Новизна исследования

Наша работа является одной из первых на территории Российской Федерации, посвященных данной тематике, т.к. впервые, проводился анализ большого количества данных, на предмет сопоставления результатов морфологических данных в рамках эндоскопических вмешательств.

Анализируется вклад различных факторов в несоответствие гистологических заключений по биопсийному и операционному материалу у пациентов с выполненными эндоскопическими вмешательствами по поводу ранних эпителиальных новообразований ЖКТ.

Был проведен сравнительный анализ, который включал данные об эндоскопических характеристиках-размер, локализация, форма новообразования, а также морфологические данные - гистологическая принадлежность новообразования, степень дифференцировки неоплазии, данные о наличии / отсутствии инвазии.

Проводился поиск данных о факторах значимо влияющих на расхождение гистологических заключений, среди которых были: форма опухолевых поражений ( по Парижской классификации 2002 г.)[2] , размеры, локализация, гистологический тип новообразований, злокачественность/доброкачественность , степень дифференцировки .

Такой анализ может дать представление об ограничениях существующих методов диагностики и выявить области для улучшения, также послужить хорошей основой для последующих исследований по данной проблематике.

## Цель и задачи

### Цель:

Улучшение качества предоперационной морфологической диагностики эпителиальных неоплазий ЖКТ.

### Задачи:

1. Сравнить результаты и проанализировать расхождения гистологического исследования щипцевой биопсии и операционного препарата у пациентов с эпителиальными неоплазиями ЖКТ.
2. Определить влияние расхождения данных гистологического исследования на принятие решений по тактике ведения пациентов а также выявить факторы, влияющие на расхождение данных пред- и послеоперационного гистологического исследования
3. На основании полученных данных предложить алгоритм диагностики неоплазий ЖКТ на предоперационном этапе

# **ГЛАВА 1. Эндоскопические методы диагностики эпителиальных новообразований ЖКТ**

## **1.1. Классификация эпителиальных новообразований ЖКТ и пути канцерогенеза.**

Эпителиальные новообразования желудочно-кишечного тракта представляет собою огромную гетерогенную группу неоплазий различных отделов данной системы органов - пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки; Эпителиальные новообразования по своей природе могут быть доброкачественными или злокачественными, имеют свои характеристики - молекулярно-генетические, биологические и морфологические. Безусловно, все это находит отражение в различных аспектах течения опухолевого процесса. Как пример, различные степени риска малигнизации для доброкачественных опухолей - полипы фундальных желез желудка, являющиеся абсолютно доброкачественным состоянием, которое нередко возникает на фоне длительного приема ИПП, в противовес этому, зубчатые поражения толстой кишки, имеющие серьезный потенциал к озлокачествлению.[3,4] Для злокачественных эпителиальных неоплазий ЖКТ, важным является понимание особенностей биологического течения (процессы роста, инвазии, метастазирования) - оно может быть крайне агрессивным, как при перстневидноклеточном раке желудка, характеризующиеся быстрым прогрессированием с ранним метастазированием первичного опухолевого очага, так и менее агрессивное, затяжное, как при нейроэндокринных раках желудочно-кишечного тракта [6].

Эпителиальные опухоли могут быть классифицированы в первую очередь по локализации: неоплазии из эпителия с расположением в пищеводе, желудке и др., на доброкачественные и злокачественные, по тому из какого типа эпителия происходит новообразование - покровного, железистого, из клеток APUD-системы, может быть смешанной; по морфологическим особенностям - тубулярные, папиллярные и серповидноклеточные аденокарциномы; Также в последнее время все чаще учитывается молекулярно-биологическому и генетические профили неоплазий - наличие мутаций (HER2+ рак желудка,



мутации в генах RAS, BRAF при КРР), усиление экспрессии регуляторных белков, феномен микросателлитной нестабильности (MSI) и мн.др. Это представляется очень важным с позиции прогнозирования течения болезни, а также подбора максимально эффективного лечения. [7]

Для более детального понимания обратимся к классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ 2019 г. [5]

Эпителиальные новообразования пищевода представлены следующими типами:

Доброкачественные эпителиальные опухоли и предраковые состояния

- Плоскоклеточные папилломы (вкл. плоскоклеточный папилломатоз)
- Пищевод Барретта
- Плоскоклеточная дисплазия

Злокачественные эпителиальные опухоли

- Аденокарцинома пищевода и кардиоэзофагеального перехода
- Аденоидная кистозная карцинома (вкл. аденосквамозную и мукоэпидермоидную карциному).
- Плоскоклеточная карцинома (вкл. плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию (дисплазия) (high grade), веррукозный, веретеночклеточный и базалоидный плоскоклеточные раки)
- Недифференцированный рак (при наличии любого плоскоклеточного компонента классифицируется и стадируется как плоскоклеточный рак) (вкл. лимфоэпителиомоподобный рак)
- Нейроэндокринные опухоли и раки (вкл. смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные опухоли (MiNEN))

Рассмотрим особенности патогенеза и канцерогенеза клинически значимых и распространенных состояний:

Пищевод Барретта

Факультативное предраковое состояние, характеризующиеся наличием неопластических неинвазивных фокусов, с участками метапластического столбчатого эпителия слизистой оболочки нижней трети пищевода, возникающих в рамках длительно текущей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Пищевод Барретта развивается как следствие длительного повреждающего воздействия рефлюктата при ГЭРБ и предрасполагает к развитию аденокарциномы пищевода.

Пищевод Барретта может быть с наличием короткого максимального сегмента, метаплазия охватывает <3 см дистального отдела пищевода, длинным считается максимальный сегмент, если он охватывает  $\geq 3$  см.

В патогенезе развития ПБ и последующего канцерогенеза важным является рефлюкс кислоты и желчных солей, который может вызывать окислительное повреждение ДНК и индуцировать повреждение двунитовой ДНК, такие агенты считаются канцерогенами [8,9]. Также было показано, что ингибирование ЦОГ-2 оказывает антипролиферативное и проапоптотическое действие в клеточных линиях аденокарциномы пищевода, ассоциированной с болезнью Барретта. Ингибиторы ЦОГ-2 также могут препятствовать пролиферации клеток *in vitro*, что предполагает возможную роль в химиопрофилактике.[10]

В результате длительного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни многослойный плоский эпителий превращается в столбчатый, который вначале имеет вид эпителия, характерного для кардиального отдела желудка и лишен бокаловидных клеток; позже появляются изменения (метаплазия) с наличием бокаловидных клеток и даже дисплазия.

Дисплазия развивается и прогрессирует в результате накопления многочисленных генетических и эпигенетических изменений, многие из которых происходят до начала дисплазии [11]. Многие из молекулярных событий, особенно те, которые происходят на ранних стадиях, связаны с изменениями генов регуляции клеточного цикла, апоптоза, клеточной

сигнализации и путей адгезии [5]. Поздние изменения при диспластических изменениях в рамках ПБ включают геномную нестабильность, характеризующуюся повышенной долей тетраплоидных клеток и анеуплоидий. При дисплазии отмечается повышенный индекс пролиферации Ki-67. Другие аномалии включают мутации в генах PONA, CCND1, TP53, IGF2BP3 и AMACR [5].

Аденокарцинома пищевода и кардиоэзофагеального перехода

Аденокарцинома пищевода и пищеводно-желудочного перехода - это злокачественная эпителиальная опухоль пищевода с железистой или муциновой дифференцировкой.

Преобладающая доля аденокарцином возникает в нижней части пищевода и пищеводно-желудочном переходе. Иногда бывает трудно отличить аденокарциному пищевода от опухоли проксимального отдела желудка. В редких случаях аденокарциномы могут возникать в средней или верхней трети пищевода. Такие случаи, скорее всего, развиваются из желез слизистой оболочки, подслизистой основы или, крайне редко, из эктопического цилиндрического эпителия в пищеводе (также известного, как гетеротопия слизистой оболочки желудка в пищевод).

К доказанным факторам риска развития аденокарциномы пищевода относят:

наличие ГЭРБ- является единственным наиболее важным фактором риска.

Ожирение- абдоминальное ожирение тесно связано с повышенным риском развития ГПОД из-за повышения внутрибрюшного давления.

Мужской пол - эстроген может защищать от (андрогены наоборот способствовать) развития аденокарциномы пищевода.

Курение - Помимо того, что в состав курительных смесей входит большое количество канцерогенов, никотин может расслаблять нижний пищеводный сфинктер, что может поддерживать развитие ГЭРБ.

Антисекреторные препараты - профилактическая роль антирефлюксной терапии сомнительна. Маловероятно, что антирефлюксные препараты

(ингибиторы протонной помпы) предотвращают прогрессирование аденокарциномы пищевода, более того, длительное применение ингибиторов протонной помпы связано с повышением риска [12].

Полиморфизмы эпидермального фактора роста - определенные изоформы гена эпидермального фактора роста связаны с его более высоким уровнем в сыворотке крови, повышенным риском развития аденокарциномы пищевода, особенно у пациентов с ПБ.[13]

Считается, что аденокарцинома пищевода у пациентов с пищеводом Барретта развивается в результате последовательности генетических изменений, которые связаны с прогрессирующими диспластическими изменениями. Неоплазии, охватывающие область гастроэзофагеального перехода, встречаются примерно в два раза чаще, чем аденокарциномы, явно исходящие из пищевода [14]. При пограничных опухолях бывает трудно определить, возникло ли новообразование из столбчатого эпителия в дистальном отделе пищевода или в проксимальном отделе желудка (кардия желудка), особенно если в пищеводе нет признаков метаплазии. Эти опухоли невозможно отличить друг от друга морфологически, и они имеют ряд общих эпидемиологических особенностей, включая ассоциацию с ГЭРБ.

В доказательство того, что ПБ в большинстве случаев предшествует аденокарциномой возникающим в области желудочно-пищеводного перехода приводится одно из исследований, где аналогичные профили маркеров эпителия кишечного типа были обнаружены с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии в пищеводе Барретта и в 26 случаях аденокарциномы с явным метапластический фоном или без него, в опухолях как пищевода, так и кардии [15]. Эти маркеры не наблюдались в нормальной слизистой оболочке желудка или пищевода, при эрозивном эзофагите или плоскоклеточной карциноме пищевода.

Канцерогенез в метапластических клетках начинается с генетических и эпигенетических изменений, которые либо активируют протоонкогены, либо отключают гены-супрессоры опухоли, либо и то, и другое [16,18].

Неопластическая прогрессия, наблюдаемая у пациентов с пищеводом Барретта, обычно включает изменения в генах опухолевого супрессора p53 (также известного как TP53) и p16 (также известного как CDKN2A), а также в протоонкогене -циклине D1 [15-17]. Помимо этих изменений, широко наблюдаются анеуплоидии или тетраплоидии в популяции клеток аденокарцином, и эти же аномалии, выявляемые методом проточной цитометрии могут предсказать прогрессирование ПБ до злокачественной трансформации [18]. Более ранние изменения могут вызвать морфологические изменения, которые при гистологическом исследовании можно распознать как дисплазию. Когда накапливается достаточное количество генетических и эпигенетических отклонений, возникает клон злокачественных клеток, способный инвазировать в соседние ткани и размножаться вне слизистой пищевода. Эволюция генетических изменений, ведущих от пищевода Барретта к аденокарциноме, не до конца понятна. Традиционно предполагалось, что канцерогенез в пищеводе Барретта происходит в результате постепенного, поэтапного накопления изменений в генах-супрессорах опухоли, за которым следует активация онкогенов, нестабильность генома и злокачественная трансформация. Эти ранние аномалии ДНК наделяют клетки определенными преимуществами роста, позволяя им гиперпролиферировать. Во время гиперпролиферации клетки приобретают больше генетических изменений, которые приводят к автономному росту клеток (неоплазии) [19]. В настоящее время выяснилось, что большинство опухолей, происходящих из участков метаплазии, развиваются по "удвоенному геномному пути", при котором сначала происходит мутация p53, а затем удвоение всего генома, что приводит к нестабильности генома, амплификации онкогенов и злокачественной трансформации [20]. Этот путь удвоения генома приводит к развитию рака гораздо быстрее, чем традиционный путь поэтапного накопления генетических изменений.

Рефлюктат, содержащий желчные кислоты также способствует канцерогенезу в пищеводе Барретта. Желчные кислоты вызывают повреждение ДНК и активацию пути NF-κB в метапластических клетках. Обычно серьезные

повреждения ДНК, которые могут предрасполагать к злокачественному перерождению, вызывают апоптоз (запрограммированную клеточную смерть), который уничтожает клетки, содержащие потенциально канцерогенные мутации [21] Однако активация NF-κB предотвращает апоптоз метапластических клеток при ПБ. Таким образом, рефлюкс желчных кислот может одновременно повреждать ДНК и активировать процесс, обеспечивающий выживание клеток с мутациями, вызывающими рак.

Эпителиальные новообразования желудка в классификации ВОЗ 2019 представлены следующими типами[5]:

Доброкачественные эпителиальные опухоли и предраки

- Полипы фундальных желез
- Гиперпластические полипы
- Аденома пилорических желез
- Аденома ямочного типа
- Аденома из кислотообразующих желез
- Аденома кишечного типа (низкого и высокого риска малигнизации)
- Железистая интраэпителиальная неоплазия низкого и высокого риска малигнизации
- Зубчатая дисплазия низкого и высокого риска малигнизации
- Дисплазия кишечного ,ямочного (желудочного типа) типов, желудочных крипт
- Аденома кишечного типа низкого и высокого риска малигнизации  
Спорадическая желудочная аденома кишечного типа
- Синдромная желудочная аденома кишечного типа
- Аденоматозный полип с дисплазией низкого и высокого риска малигнизации

## Злокачественные эпителиальные опухоли

- Аденокарцинома (вкл. различные подтипы - тубулярная аденокарцинома, париетальноклеточный рак, аденокарцинома смешанного строения, папиллярная аденокарцинома неутонченная, микропапиллярный рак неутонченный, мукоэпидермоидный рак, слизистая (муцинозная) аденокарцинома, перстневидноклеточный рак, диффузный рак (poorly cohesive carcinoma), медуллярный рак с лимфоидной стромой, гепатоидная аденокарцинома.)
- Плоскоклеточная карцинома
- Аденосквамозная карцинома
- Недифференцированная карцинома (вкл. крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, плеоморфный рак, саркоматоидный рак, рак с остеокластоподобными гигантскими клетками)
- Гастробластома
- Нейроэндокринные новообразования (вкл. нейроэндокринные опухоли G1/G2/G3), гастринома, соматостатинома, энтерохромаффинноклеточный карциноид, ECL-клеточный карциноид; Крупноклеточный и Мелкоклеточный нейроэндокринные раки; Смешанное нейроэндокринное-ненейроэндокринное новообразование (MiNEN))

Остановимся подробнее на основных путях канцерогенеза в желудке и на наиболее значимых нозологических единицах.

### Аденокарциномы желудка

Аденокарциномы желудка представляют собой клинически, биологически, генетически и микроскопически гетерогенную группу злокачественных эпителиальных опухолей, возникающих в результате воздействия различных внешних факторов и генетических причин.

Инфекция *Helicobacter pylori* - несомненно играет важную роль в канцерогенезе желудка. Считается, что по меньшей мере 89 % всех некардиальных (рисунок 1) раков желудка вызваны *H. pylori* [22]. Инфекция *H.*

*pylori* в течение долгого времени может не вызывать значимых изменений в слизистой желудка, однако в конечном итоге приводит к мультифокальному атрофическому гастриту, который является фактором риска развития кишечного или, реже, диффузного типа аденокарциномы желудка [23].

Хроническая инфекция слизистой оболочки желудка приводит к атрофическому гастриту, с последующей кишечной метаплазией и дисплазией, известной как “каскад P. Correa” [22-24]. (рис.1 каскад Correa)



Тем не менее, лишь у незначительного процента людей, инфицированных *H. pylori*, развивается рак желудка, и считается, что это связано с особенностями в течение хронической воспалительного процесса, во многом определяющийся

генетической восприимчивостью, факторами окружающей среды и различиями в штаммах бактерий *H. pylori*. [24-26]. [27]. [28,29].

В отличие от рака желудка “некардиальной” локализации, существует сильная обратная связь между *H. pylori* и раком гастроэзофагеального перехода и кардии, а также с им предшествующим- пищеводом Барретта [30-32].

Используя современные технологии высокопроизводительного секвенирования, несколько групп, включая исследовательскую сеть атласа ракового генома (TCGA) и азиатскую группу исследования рака (ACRG), предложили генетическую и эпигенетическую молекулярную классификацию рака желудка, основанную на выявленных путях канцерогенеза .



TCGA предложила классификацию, разделяющую РЖ на четыре молекулярных подтипа: EBV-положительный (Gastric cancers with Epstein-Barr Virus Infection), с наличием микросателлитной нестабильности (MSI) (Microsatellite Unstable (mismatch repair deficient) gastric cancers), геномно-стабильный (Genetically stable gastric cancers) и хромосомно-нестабильный (Chromosomally unstable gastric cancers)

Генетически-стабильные злокачественные опухоли желудка - представляют примерно 20 % злокачественных опухолей желудка и встречаются преимущественно в молодом возрасте. Среди них преобладает диффузный подтип, и они обычно возникают в дистальном отделе желудка. В этой встречаются мутации в генах *CDH1*, отмечаются инактивирующие мутации *ARID1A*, а также мутации гена *RhoA*. Все это обуславливает дискогезивность характерную для диффузного рака желудка.

Хромосомно-нестабильные раки желудка - эти новообразования представляют примерно 50 % раков желудка, и частота этого подтипа повышена в злокачественных неоплазиях ГЭП . Хромосомная нестабильность характеризуется анеуплоидией ДНК, структурными изменениями хромосом (например, транслокациями) и мутациями в различных протоонкогенах и генах-супрессорах опухоли. Эти раки в основном кишечного типа по гистологической классификации Lauren (1965), большое количество мутаций TP53 (70 %), что гистологически отражается сверхэкспрессией P53 , а также имеет место амплификация рецепторов тирозинкиназы и фосфорилирование рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)

Злокачественные новообразования желудка с наличием микросателлитной нестабильности - Микросателлитная нестабильность - это биологический след нарушения в системе, осуществляющей репарацию ошибочно спаренных нуклеотидов (*dMMR*). Микросателлитно-нестабильные раки желудка составляют примерно 22 % случаев рака желудка. При микросателлитно-нестабильном спорадическом раке желудка дефект репарации несоответствия чаще всего вызван эпигенетическим событием (гиперметилением в промоторной

области *MLH1*) [215]. Гипермутации часто встречаются в *KRAS*, киназе анапластической лимфомы (*ALK*), *ARID1A* и пути мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). Эти поражения возникают в относительно пожилом возрасте и, как правило, непропорционально часто поражают женщин [33]. Большинство из них возникают в антруме, принадлежать к кишечному типу.

EBV-ассоциированные опухоли желудка - составляют примерно 9 % злокачественных неоплазий желудка и, как правило, преимущественно поражают мужчин. Часто встречаются амплификации *JAK2* и *ERBB2* (*HER2*).

В этой подгруппе примерно в 10% случаев также наблюдается рецидивирующая амплификация *9p24.1* в локусе, содержащем *JAK2*, *CD274* и *PDCD1LG2*, что имеет большое значение, поскольку *CD274* и *PDCD1LG2* кодируют PD-L1 и лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 2 типа (PD-L2). Эти два белка помогают неопластическим клеткам избежать противоопухолевого иммунного ответа организма, связываясь с рецептором запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1), который экспрессируется на цитотоксических Т-клетках. Эти молекулы имеют особое значение как мишени для иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Asian Cancer Research Group (ACRG) также выделила четыре молекулярно-генетические подгруппы [34], которые отличаются от подгрупп, выделенных TCGA, хотя существует по крайней мере некоторое совпадение:

Подтип с микросателлитной нестабильностью- этот подтип встречается в основном на поздних стадиях, в более молодом возрасте и с диффузным типом по Lauren (>80%), включая большое количество перстневидно-клеточных карцином, а также часто демонстрирует потерю экспрессии *CDHG1*.

MSS/EMT (подтип с микросателлитной стабильностью и активацией эпителиально-мезенхимального перехода).

MSS/TP53(+) (подтип с микросателлитной стабильностью, и сохранной активностью p53)

MSS/TP53(-) (подтип с микросателлитной стабильностью, и утратой активности p53)

## Классификация ВОЗ эпителиальных опухолей толстой кишки

### Доброкачественные эпителиальные опухоли и предраки

- Обычные колоректальные аденомы (вкл. тубулярные, ворсинчатые аденома, тубулярно-ворсинчатые аденомы, аденоматозные полипы)
- Зубчатые поражения и полипы
- Интраэпителиальные неоплазии (дисплазии), связанные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника

### Злокачественные эпителиальные опухоли[5]

- Аденокарциномы (вкл. зубчатые, аденомоподобные, микропапиллярные муцинозные (слизистые), рак с диффузным типом роста, перстневидно-клеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак, медуллярный рак, недифференцированный рак, рак с саркоматоидным компонентом.)
- Нейроэндокринные опухоли (вкл. нейроэндокринные опухоли G1/G2/G3)
- Нейроэндокринные раки (вкл. мелкоклеточные и крупноклеточные раки, смешанные нейроэндокринно-нечайроэндокринные новообразования)

Большинство колоректальных опухолей возникают из предраковых полипов, которые в широком смысле классифицируются как традиционные трубчатые аденомы или зубчатые полипы. Аденомы развиваются при изменении нормальных механизмов, регулирующих восстановление ДНК и пролиферацию клеток. [34-38]

Последовательные изменения в ключевых регуляторных генах роста отмечают переход от нормального к гиперпролиферативному эпителию.

Мутации в гене аденоматозного полипоза толстой кишки (*APC*), который кодирует опухолевый супрессор, или в онкогене *BRAF* являются иницирующими событиями, которые приводят к появлению традиционных аденом или зубчатых полипов, соответственно. Однако не все аденомы переходят в рак - накопление специфических мутаций в определенном порядке необходимо для перехода в злокачественную опухоль. Сроки зависят от конкретного пути опухолеобразования. Например, развитие опухоли по пути

хромосомной нестабильности (CIN) может занять 10 лет и более, в то время как развитие опухоли по сравнительно быстрому пути микросателлитной нестабильности (MSI) может произойти за несколько лет.

### 1. Хромосомная нестабильность (CIN Pathway)

Патогенетический путь развития злокачественных новообразований толстой кишки наблюдается в 65%-70% спорадических колоректальных опухолей, характеризуется хромосомными изменениями, которые включают изменения (увеличение/уменьшение) числа копий соматических генов (SCNA-somatic copy-number alteration), вызванные анеуплоидией, делециями, инсерциями, амплификацией или потерей гетерозиготности. Опухоли, развивающиеся по этому пути, считаются негипермутационными из-за относительной скудности мутаций пар оснований в кодирующих последовательностях и микросателлитно-стабильными. Гены, которые часто мутированы в негипермутированных раках, — *APC* (80%), *TP53* (60%), *KRAS* (45%), а также другие.

Механизмы, лежащие в основе этого пути, обычно характеризуются дефектами хромосомной сегрегации, например, дефектами, контролирующими разделение сестринских хроматид; неупорядоченным клеточным старением, индуцированным укорочением теломер и заканчивающимся реорганизацией генома; дисфункциональным механизмом ответа на повреждение ДНК; потерей гетерозиготности в гене-супрессоре опухоли.[39-41]

### 2. Микросателлитная нестабильность (MSI Pathway)

В отличие от пути хромосомной нестабильности, характеризующегося высокой частотой изменений числа копий генома, колоректальные опухоли могут также развиваться по гипермутабельному пути, характеризующемуся частыми генными мутациями. Данный путь канцерогенеза является основным для подобного гипермутабельного фенотипа. В широком смысле, мутации в генах репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR) ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) или *ERCAM* (кодирует белок, регулирующий *MSH2*) вызывают нестабильность в микросателлитных регионах. Микросателлиты ДНК - это

повторяющиеся тандемные последовательности, состоящие из моонуклеотидных, динуклеотидных или даже нуклеотидных повторов более высокого порядка. Вследствие работы ДНК-полимеразы в данном регионе генома активно накапливаются мутации, которые в последующем и пытаются устранить белки системы репарации.

Феномен микросателлитной нестабильности (MSI) наблюдается почти в 15% sporadических колоректальных опухолей и почти во всех колоректальных опухолях, развивающихся у пациентов с синдромом Линча, наиболее распространенным наследственным синдромом рака толстой кишки, вызванным зародышевыми мутациями в генах MMR. Однако большинство колоректальных опухолей с MSI являются sporadическими. [42-45]

### 3. Зубчатый путь канцерогенеза (Serrated Neoplasia Pathway)

Зубчатый путь - это отдельный механизм колоректального канцерогенеза. Темпы прогрессии опухоли до конца не охарактеризованы, но подмножество зубчатых опухолей, которые приобретают микросателлитную нестабильность, ассоциируются со сравнительно ускоренной прогрессией от предракового состояния до карциномы, как и все опухоли с высоким профилем микросателлитной нестабильности. Отличительной чертой зубчатых опухолей является активирующая мутация V600E в гене *BRAF*, компоненте пути митоген-активируемой протеинкиназы. Большая часть микровезикулярных гиперпластических полипов содержит мутации *BRAF*, поэтому считается, что эта мутация возникает на ранних стадиях зубчатого пути, вызывая активацию митоген-активируемого протеинкиназного ERK-пути. *BRAF* мутирует в большинстве сидячих зубчатых аденом, но редко в традиционных аденомах, что подтверждает концепцию о том, что зубчатый путь является альтернативным путем к CRC.[46-50]

## **1.2 Методы получения материала для морфологической диагностики**

Эндоскопическая биопсия – это процесс прижизненного взятия определенного объема ткани посредством эндоскопа во время гастроскопии, бронхоскопии, колоноскопии, холедохоскопии для морфологического исследования, необходимого для диагностики, динамического наблюдения и контроля лечения.

Существуют следующие методы биопсии при исследовании эпителиальных новообразований ЖКТ

Щипцовая биопсия – наиболее распространенная манипуляция при диагностическом исследовании верхних отделов ЖКТ. Процедура включает проведение биопсийных щипцов через рабочий канал эндоскопа в просвет органа, раскрытие бранш, захват кусочка ткани и отрыв его с последующим извлечением и помещением в емкость с раствором допустимого фиксатора. При таком виде биопсии рекомендуется учитывать возможные небольшие кровотечения, возникающее из места взятия ткани. Поэтому, если патологический очаг большой, следует начинать выполнять биопсию из тех участков, подкрамливание из которых не будет мешать последующей прицельной биопсии. Множественная биопсия повышает диагностическую ценность эндоскопического исследования. Важны и такие аспекты, как размер биоптата, место забора, ориентация, фиксация и окрашивание препаратов. Предпочтительно использование щипцов с большими браншами.

Стоит помнить о минусах щипцовой биопсии - получение ограниченного участка неоплазии, фиброз, который в последующем может затруднять удаление исследуемого новообразования.

Щеточная биопсия (браш-биопсия), чаще всего применяется при выявлении плоских образований, особенно в пищеводе. Процедура заключается в продвижении катетера со щеткой внутри через канал эндоскопа в просвет органа, выдвижение щетки, выполнении нескольких царапающих движений.

Затем щетку вновь погружают в катетер и извлекают из аппарата. Полученный материал наносят на чистое предметное стекло. Цитологическое исследование препаратов, получаемых при щеточной биопсии, может быть полезным дополнением к щипцовой биопсии.[59]

«Горячая» биопсия. Выполняется при высоком риске развития кровотечения (например, при биопсии хорошо кровоснабжаемых аденом) и представляет собой простой по технике исполнения способ деструкции мелких полипоидных и плоских образований, несущий в себе возможность одновременного получения материала для проведения морфологических исследований. Показания к ее самостоятельному применению должны быть ограничены в пользу петлевой электрорезекции. Однако она может быть использована при множественных мелких новообразованиях, невозможности проведения электрорезекции и как дополнение к ней для удаления мелких новообразований и дополнительной коагуляции зоны электрорезекции.

Процедура выполняется с использованием блока для электрокоагуляции специальными щипцами, покрытыми изоляционной оболочкой. Размеры и форма чашечек щипцов разнообразны. Захваченная в них ткань отсекается краями бранш и коагулируется по поверхности, причем биоптат внутри щипцов коагуляции не подвергается.[59]

Петлевая биопсия. Процедура выполняется диатермической петлей, которая проводится через рабочий канал эндоскопа в просвет органа, раскрывается, после чего происходит захват кусочка ткани и отсечение его в режиме коагуляции или в смешанном режиме коагуляции и резания. С внедрением в клиническую практику петлевой биопсии появилась возможность получения крупных фрагментов слизистой оболочки и патологических образований.

Криобиопсия. Процедура выполняется криозондом, который выводится через рабочий канал эндоскопа в просвет органа. Техника криобиопсии основана

на использовании эффекта Джоуля–Томсона: поток сжиженного газа, высвобождаемый кризоборником, быстро распространяется при атмосферном давлении, приводит к замораживанию ткани. Наиболее часто используется в бронхоскопии для получения биологического материала для гистологического исследования.[59]

### **1.3 Причины и факторы расхождения морфологических диагнозов по данным литературы**

Как уже упоминалось стандартом в практической деятельности при обнаружении поверхностного поражения во время эндоскопического исследования верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта является проведение щипцевой биопсии, на результатах которой зачастую и основывается дальнейшая тактика лечения. Неточность в морфологическом диагнозе по результатам щипцевой биопсии зависит от определенного спектра факторов и может иметь под собою ряд причин.

Ретроспективное исследование проведенное Noh et al.[55], выявило, что в 1427 аденомах желудка, удаленных за 10 лет, в группе Upgrade, изменение от LGD до HGD или от HGD до аденокарциномы произошло в 23% поражений (328 случаев), а также downgrade (понижение стадии) от HGD до LGD или с LGD до benign в 10,9% поражений (155 случаев). Из факторов статистически значимо влияющих на расхождения диагнозов, авторами приводится размер поражения (максимальный диаметр  $\geq 1$  см), поверхностное изъязвление (отношение шансов [ОР] 2,549, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,547-4,199,  $P < 0,001$ ) и поверхностная депрессия (ОР 1,835, 95% ДИ 1,408-2,392,  $P < 0,001$ ) были значительно связаны с факторами риска в группе Upgrade.

С другой стороны, возраст до 60 лет (ОР 1,477, 95% ДИ 1,052-2,074,  $P = 0,024$ ) и размер  $< 1$  см (ОР 2,586, 95% ДИ 1,665-4,018,  $P < 0,001$ ) были значимыми факторами в группе downgrade.



В крупном корейском исследовании Shin et al. [56] среди 1958 случаев LGD желудка, патологическое расхождение между результатами щипцевой биопсии и послеоперационного, удаленного методами эндоскопической резекции, материала наблюдалось в 37,6%. Среди них аденокарцинома и HGD были обнаружены в 121 (6,1%) и 320 (16,3%) случаях соответственно. При статистическом многофакторном анализе было показано, что бугристая поверхность образований, эрозии, размер >15 мм и наличие неоднородного цвета были значимыми факторами риска.

В исследовании Vitor N. et al. [57] при исследовании расхождения данных удаленных образований в желудке показали статистическую значимость для размера поражения > 20 мм, как значимого фактора, предрасполагающего к гистопатологическому расхождению данных (P=0,028)

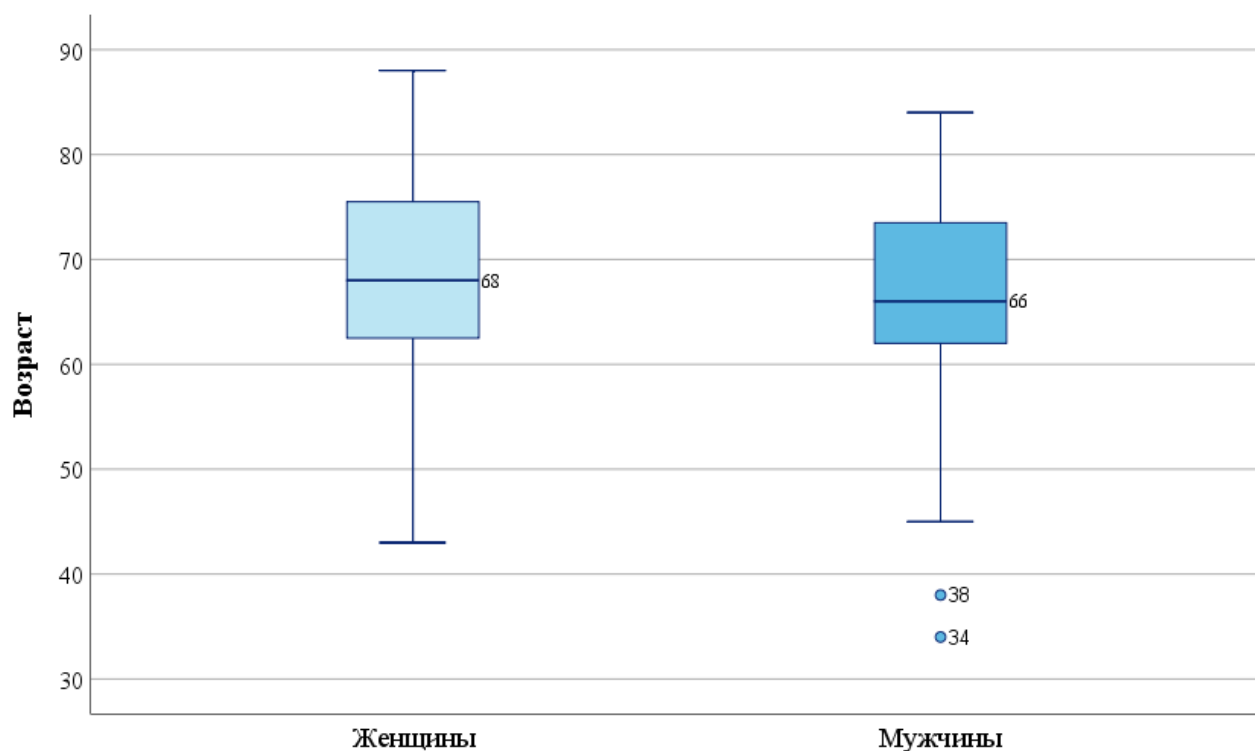
В мультицентровом проспективном исследовании Maekawa, Akira et al. [58] определялось изменение диагноза в сторону его утяжеления в образцах щипцевой биопсии по результатам которой определялась LGD, и в примерно 15% диагноз изменился на аденокарциному, но более 60% были диагностированы как HGD. Сообщалось, размер достоверно коррелировал с расхождением диагнозов, хотя самый маленький очаг карциномы был всего 6 мм. Также, такие факторы как гетерогенность цвета поверхности и наличие участков депрессии поверхности значимо коррелировали с изменением диагноза в сторону его утяжеления.

## ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

### Материалы исследования

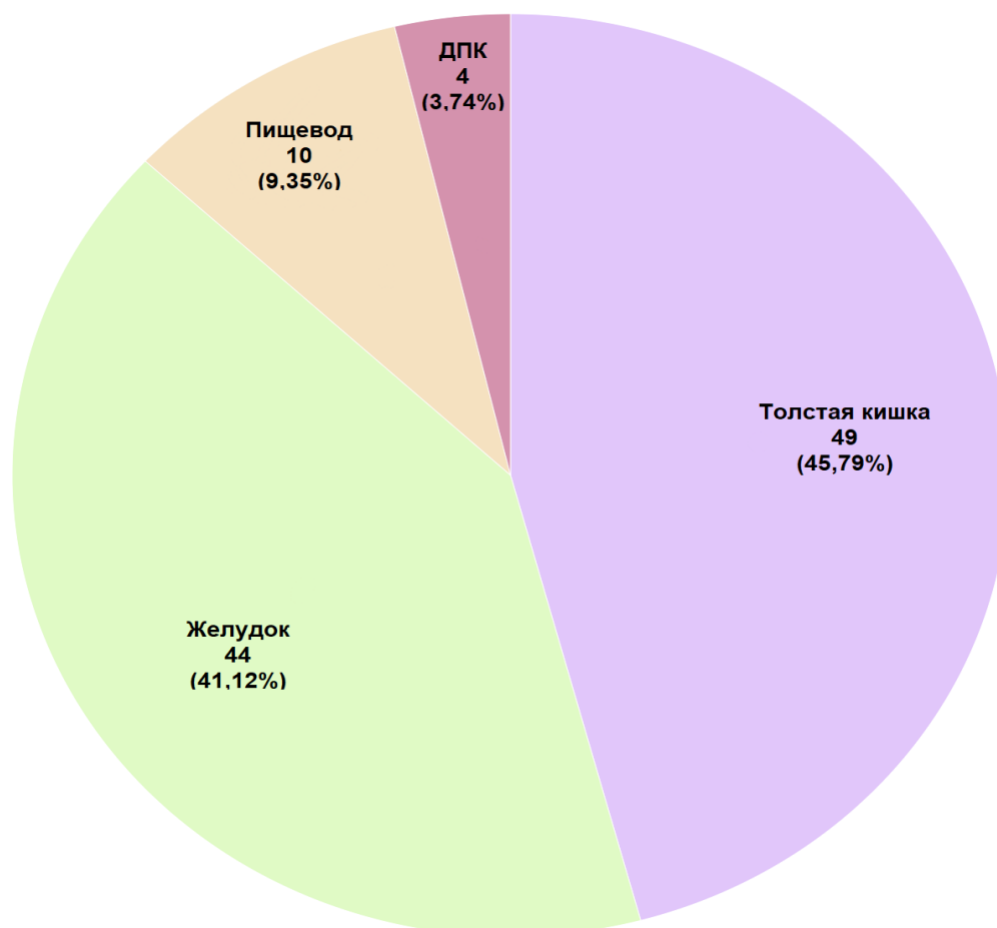
На базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» было проведено ретроспективное одноцентровое исследование результатов морфологических исследований эпителиальных новообразований органов ЖКТ, выполненных в период 2016 — 2022 гг. Критериями включения являлись: выявление неоплазии желудочно-кишечного тракта по результатам эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопия, видеокколоноскопия), результаты морфологических исследования новообразования (дооперационная щипцевая биопсия, удаление новообразования эндоскопическим методом, морфологическое исследование удаленной неоплазии). Критерием исключения являлось отсутствие данных дооперационной щипцевой биопсии. После анализа критериев включения/исключения, в исследование были включены данные, по 107 удаленным эндоскопическими методами новообразованиям, полученных у 102 пациентов.

Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 34 до 88 лет, медиана возраста составила 67 (62; 74,5) лет. В исследуемую выборку вошли 43 женщины и 59 мужчин, статистически значимых различий по возрасту в подгруппах мужчин и женщин не выявлено ( $p=0,346$ ).



*Рисунок 2. Распределение пациентов исследуемой выборки по возрасту и полу*

Локализация и количество, удаленные опухолевых образований, по отделам желудочно-кишечного тракта представлена на рис...



*Рисунок 3. Распределение пациентов выборки по локализации опухолевых образований.*

#### Используемое оборудование

Исследование проводилось на видеогастроскопах GIF-H190, 185 и видеокOLONоскопах GIF-H190, с использованием видеопроцессора Olympus CV-190 (Evis Exera III) электрохирургического коагулятора OLYMPUS ESG-300, электрохирургического коагулятора OLYMPUS ESG-100, аппарата для радиоволновой и электрохирургии ERBE ICC 200 EXW

#### Протокол осмотра и удаления неоплазий

Опухолевые образования выявлялись эндоскопически в ходе проведения ЭГДС или ВКС. Все исследования были проведены на цифровых эндоскопах, с качеством изображения не меньше HDTV, возможностью осмотра в узком спектре света. В выявленных неоплазиях описывались: локализация, форма, кол-во цвет в белом цвете и NBI, размер, оценивался ямочный и сосудистый рисунки, фиксировалось наличие контактной ранимости, эрозий/изъязвлений. Очаговые образования классифицировались по форме по Парижской классификации неоплазий желудочно-кишечного тракта [2]

После оценки новообразований проводилась щипцовая биопсия. Биопсия выполнялась стандартными биопсийными щипцами, из участков наиболее подозрительных на малигнизацию (с измененным и/или отсутствующим ямочным и сосудистым рисунками) 2 фрагмента было [51,52]. Материал щипцовой биопсии фиксировался в 10% растворе забуференного формалина в соотношении не менее 1:10 материал/формалин и транспортировался в гистологическую лабораторию. После получения результатов гистологического исследования, пациентам выполнялась эндоскопическая резекция, методика выбиралась согласно действующим гайдлайнам [51-53]

Для удаления неоплазий использовались три основные методики: резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое (ESD - Endoscopic submucosal dissection), эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR- Endoscopic mucosal resection) и метод фрагментарной резекции слизистой

оболочки (PMR -Piecemeal resection). Резецированные макропрепараты в 100% случаев извлекались различными методиками (захватом, эндоскопическим сачком,на аспирации). Материал после ESD фиксировался на подложке и помещался в 10% растворе забуференного формалина в соотношении не менее 1:10 материал/формалин(для оценки краев резекции - критерий R) . Материал после EMR/PMR помещался в 10% растворе забуференного формалина в соотношении не менее 1:10 материал/формалин.

#### Морфологическое исследование

Морфологическая диагностика проводилась в 2 лабораториях экспертного класса ( ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»,ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»). Гистологическое заключение включало: нозологическую принадлежность , степень дифференцировки для злокачественных новообразований.

#### Статистический анализ данных.

Анализ данных проводился с помощью компьютерной программы для статистического анализа IBM SPSS Statistics 26.

При оценке количественных признаков в основных группах и подгруппах проводилось определение нормальности распределения признака с помощью критерия Шапиро-Уилка при числе исследуемых  $< 50$ , с помощью критерия Колмогорова-Смирнова при числе исследуемых равном или больше 50, а также эксцесса и асимметрии. При нормальном распределении количественные данные описывались с помощью среднего арифметического (M), среднеквадратичного отклонения (SD) и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), в случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы, значений нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3), максимального и минимального значений. При описании категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при равных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях сравнение выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (если минимальное предполагаемое число менее 10) и критерия хи-квадрат Пирсона (если минимальное предполагаемое число больше или равно 10).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера при значениях ожидаемого явления менее 5 в более чем 20% ячеек и критерия хи-квадрат Пирсона при предполагаемом числе наблюдений более 5 в более чем 20% ячеек. Post-hoc анализ проводился с помощью поправки Бенджамини-Хохберга.

Исходной матрицей для расчёта характеристик диагностического теста являются значения четырехпольной таблицы сопряженности (см. табл. 1)

*Таблица 1. Результаты диагностического теста*

		Болезнь по золотому стандарту диагностики	
		Есть (D+)	Нет (D-)

Результат исследуемого теста	Положительный (Т+)	Истинно положительный результат – TP	Ложно положительный результат – FP
	Отрицательный (Т-)	Ложно отрицательный результат – FN	Истинно отрицательный результат - TN

К основным показателям диагностического теста являются чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результата, диагностическая эффективность.

Чувствительность (Sensitivity, Se) – вероятность того, что результат теста будет положительным при наличии заболевания (англ. True positive rate, TPR):  $TPR = TP / (TP + FN)$ .

Специфичность (Specificity, Sp) – вероятность того, что результат теста будет отрицательным при отсутствии заболевания (англ. True negative rate, TNR):  $TNR = TN / (TN + FP)$ .

Предсказательная ценность положительного результата (Positive predictive value, PPV) – вероятность того, что заболевание присутствует, когда тест положительный:  $PPV = TP / (TP + FP)$ .

Предсказательная ценность отрицательного результата (Negative predictive value, NPV) – вероятность того, что заболевание отсутствует, когда тест отрицательный:  $NPV = TN / (TN + FN)$ .

Диагностическая эффективность (точность):  $(TP + TN) / N$

Данные показатели в нашем исследовании рассчитывались по вышеприведенным формулам. Прогностические ценности рассчитывались с учетом встречаемости доброкачественных и злокачественных неоплазий в

исследуемой выборке. Дополнительно рассчитывались биномиальные 95% ДИ для диагностических характеристик теста.

Критический уровень статистической значимости нулевой гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Визуализация данных осуществлялась с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 26 и веб-платформы для визуализации данных RAW Graphs 2.0 beta (<https://app.rawgraphs.io/>).



### ГЛАВА 3. Результаты исследования

#### Общие данные

В общей когорте, после комплексного обследования 102 пациентов и выставления показаний к удалению неоплазий ЖКТ (выполнение эндоскопического исследования, дооперационного и послеоперационного морфологических исследований) были получены данные, по 107 удаленным эндоскопическими методами эпителиальным опухолевым образованиям, которые содержали информацию о гистологическом типе, классификационной принадлежности, в определенных случаях - степени дифференцировки, а также о размере и форме. У 5 (4,9%) пациентов из общей группы было удалено более одной неоплазии.

Данные сравнительного анализа локализаций образований в подгруппах мужчин и женщин представлены в таблице 1.

*Таблица 2 Анализ локализаций неоплазий в подгруппах мужчин и женщин.*

	Мужчины	Женщины	p-value
Пищевод	8	2	0,490
Желудок	24	20	
ДПК	2	2	
Толстая кишка	27	22	

## Эндоскопические данные

Эндоскопически оценивалась форма новообразований и описывалась по Парижской классификации опухолевых поражений ЖКТ от 2002 [2] г.(см. рис. ниже)

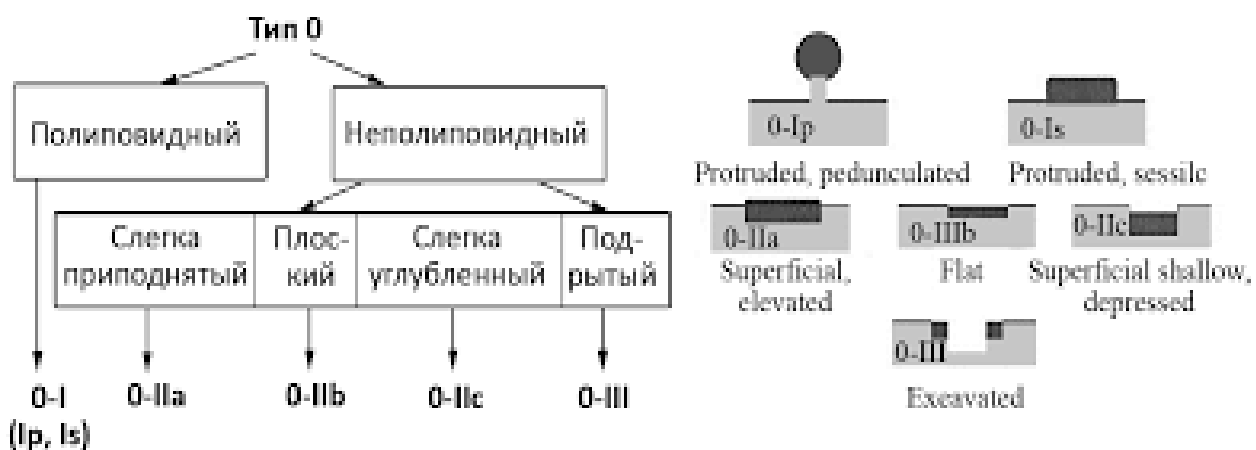


Рис. 3 Парижская классификация опухолевых поражений желудочно-кишечного тракта 2002 г.[2].

Распределение неоплазий по данной классификации представлено в таблице 2.

Таблица 3. Распределение неоплазий по Парижской классификации 2002 г.[2]

	0-IIa	0-IIb	0-IIc	0-IIc	0-Ip	0-Is	0-III
		0-IIa+IIb	0-IIa+IIc				0-III+IIc
Количество неоплазий, n (%)	53 (49,5)	17 (15,9)	11 (10,3)	6 (5,6)	5 (4,7)	13 (12,1)	2 (1,9)

Также при осмотре новообразований, описывались их размеры. Медиана размера образования, оцененного во время проведения эндоскопического исследования, составила 25 (15; 40) мм, минимальный размер новообразования составил 8 мм, максимальный – 100 мм. Медиана размера образования,

оцененного после его удаления, составила 35 (24,5; 50) мм, минимальный размер новообразования 5 мм, максимальный – 100 мм, 14 образований из 107 (13,1%) были фрагментированы, поэтому оценка их послеоперационного размера была невозможна.

90 образований (84,1% от всех новообразований, вошедших в исследование) были удалены путем эндоскопической диссекцией в подслизистом слое - ESD (Endoscopic submucosal dissection); 8 (7,5%) неоплазий были удалены методом эндоскопической резекции слизистой - EMR (Endoscopic mucosal resection); 9 (8,4%) новообразований удалены методом фрагментарной резекции слизистой - PMR (Piecemeal resection).

### Морфологические данные

По данным гистологического исследования биоптатов, полученных в ходе предоперационной щипцевой биопсии, выявлено 8 гистологических типов новообразований, самыми распространёнными в нашей выборке являются тубулярная аденома (TubAd) (47 биоптата – 43,9% от всех биоптатов), аденокарцинома (AdCa) (31 биоптат – 29%), эпителиальная неоплазия с очаги High-Grade дисплазии (ENeo-HG) (16 биоптатов – 15%). Наименее распространёнными являлись зубчатая аденома (SerAd) (6 биоптатов – 5,6%), очаги метаплазии (Met), гиперпластический полип (HypP) и плоскоклеточный рак (SCa) (по 2 биоптата – 1,8%), а также полип фундальных желез (FGP) (1 биоптат – 0,9%). (см. рисунок 1).

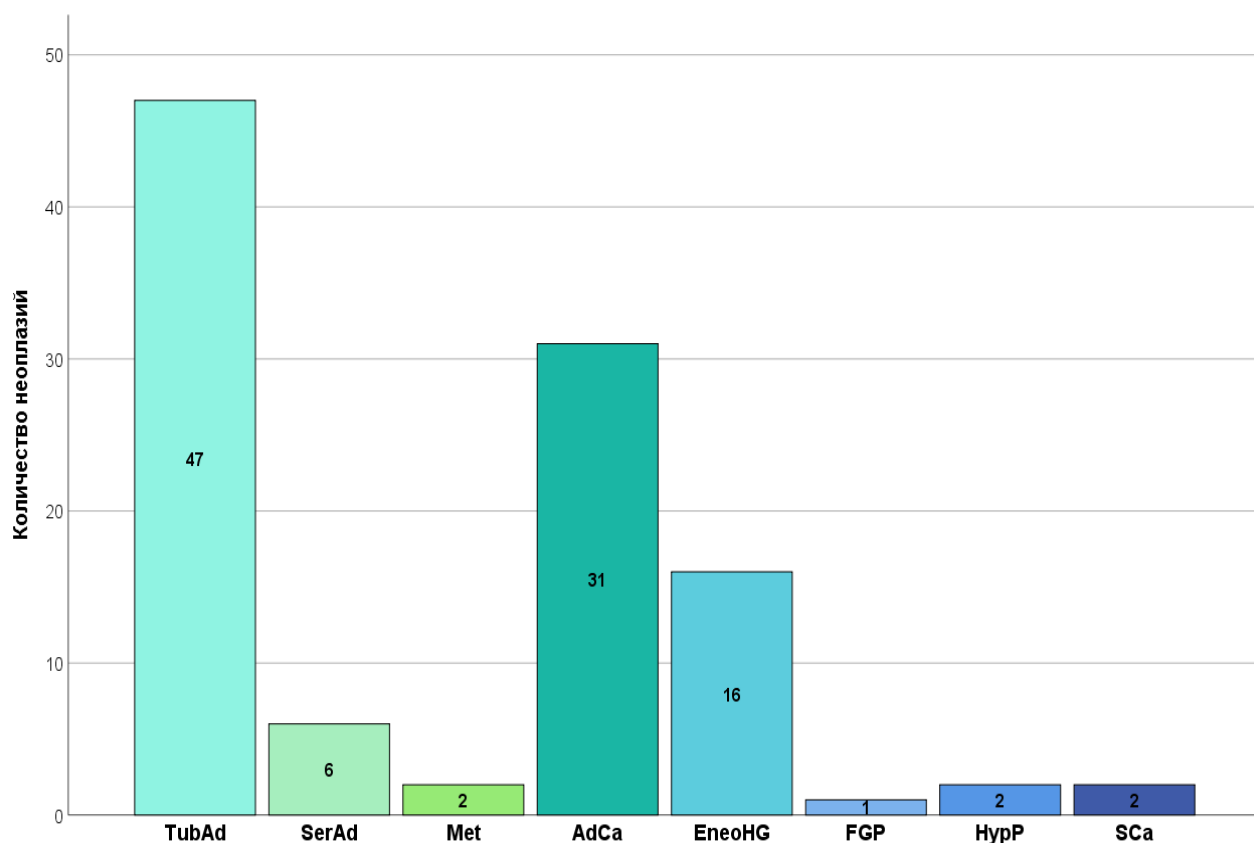


Рисунок 4. Гистологические подтипы неоплазий после щипцевой биопсии в исследуемой выборке.

*TubAd*- тубулярная аденома; *SerAd-HG*-зубчатая аденома; *Met* - метаплазия; *AdCa* - аденокарцинома; *EneoHG*- эпителиальная неоплазия с участками *HGD*; *FGP*-полип фундальных желез; *HypP* - гиперпластический полип; *SCa* - плоскоклеточная карцинома

В результате гистологического исследования послеоперационного материала выявлено 9 подтипов новообразований. Как видно из рисунков 4 и 5 доля аденокарцином значительно выросла, в сравнение с результатами дооперационной щипцевой биопсией и составило - 56 образований (52,3%), наравне с этим, доля доброкачественных образований, представленных тубулярной аденомой заметно снизилась - 29 неоплазий (27,1%). Полные данные представлены на рисунке 5.

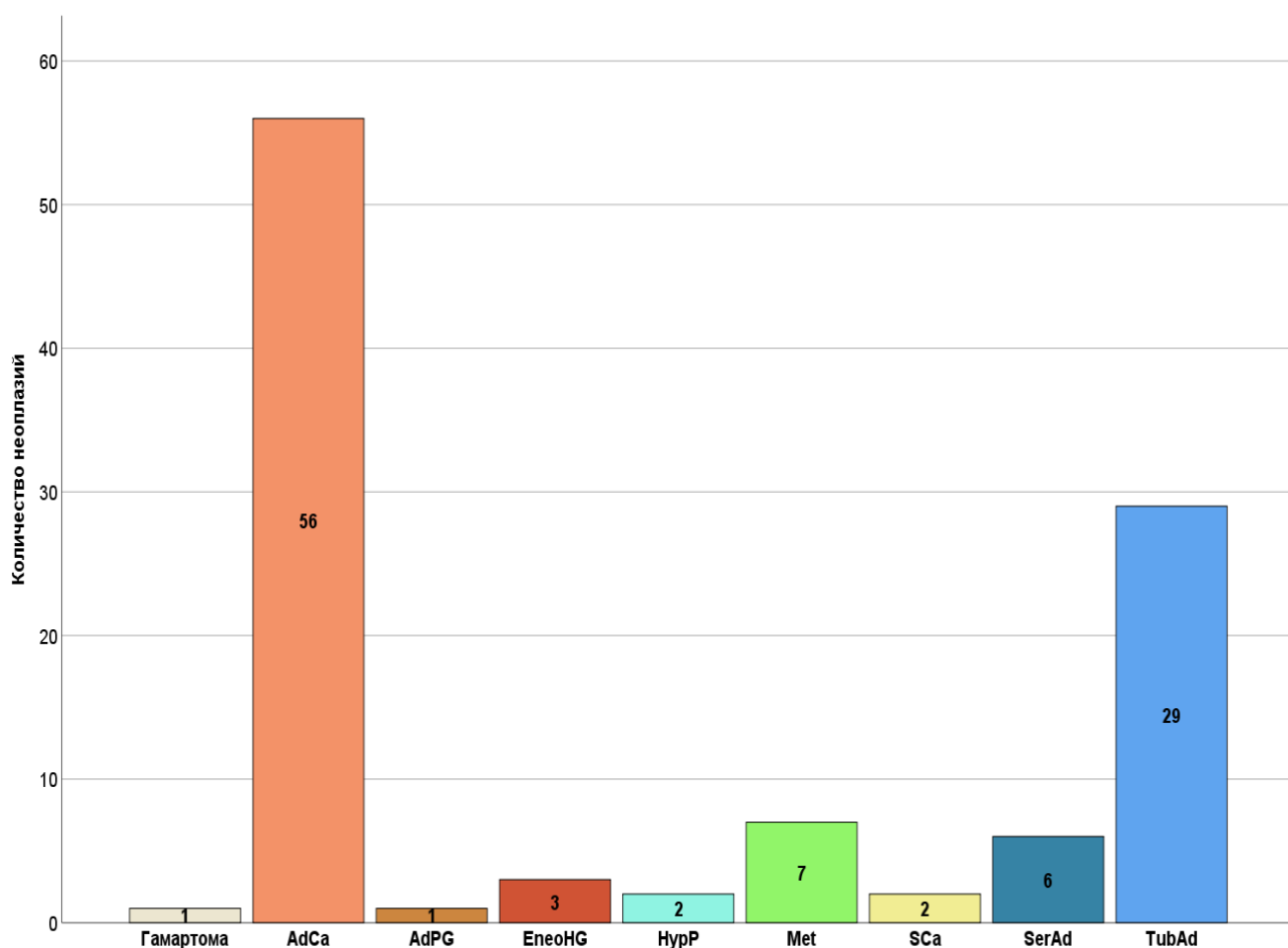


Рисунок 5. Гистологические подтипы удалённых неоплазий.

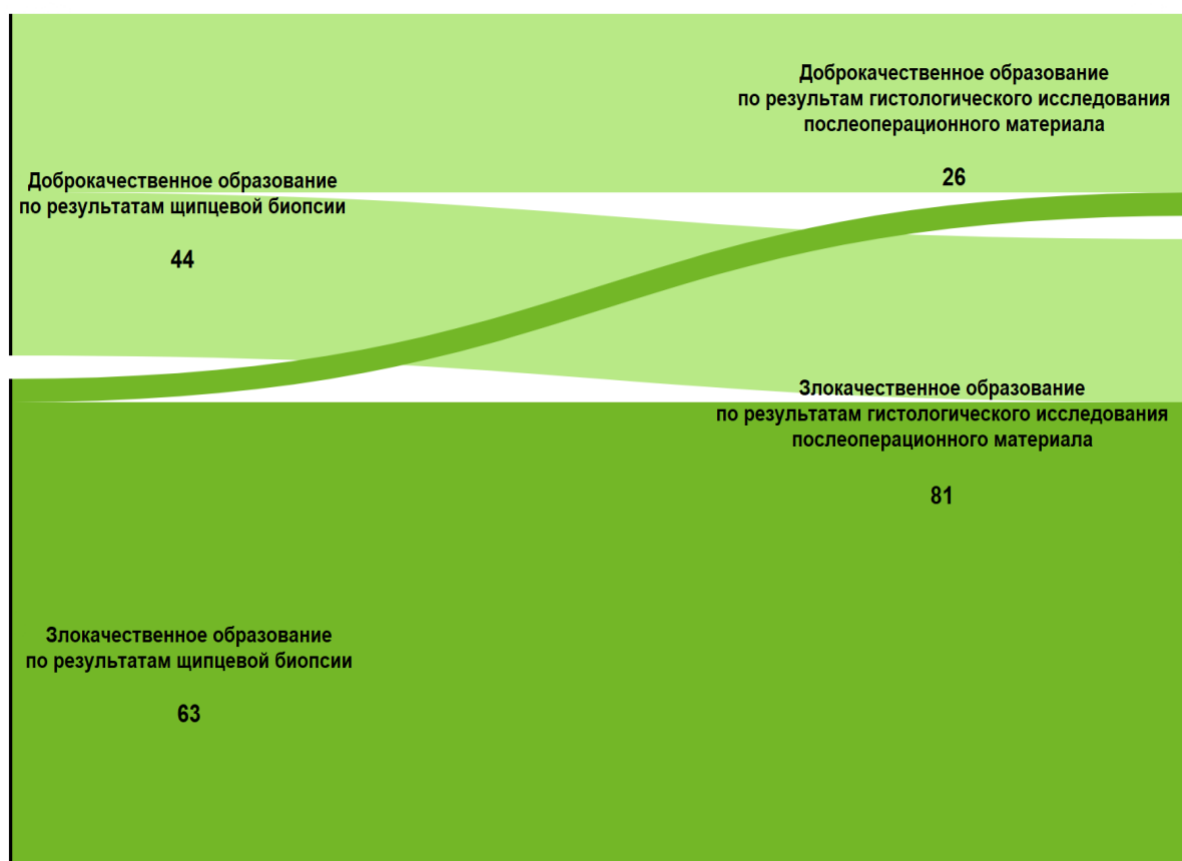
*AdCa-аденокарцинома; AdPG-аденома пилорических желез; Eneo-HG-эпителиальная неоплазия High-Grade; НурР - гиперпластический полип; Met - метаплазия; SCa- плоскоклеточная карцинома; SerAd-зубчатая аденома; TubAd- тубулярная аденома;*

При анализе злокачественности образований по данным биопсии и по данным гистологического исследования после удаления неоплазий, выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), (см.рис.6).



*Рисунок 6. Сравнение результатов морфологического исследования после щипцовой биопсии и после удаления новообразования.*

При анализе неоплазий, степень злокачественности которых изменилась в результате гистологического исследования послеоперационного материала, 21 (19,6%) новообразование переклассифицированы в злокачественные образования, 3 (2,8%) новообразования переклассифицированы в доброкачественные (см. рис. 6).



*Рисунок 7. Аллювиальная диаграмма, отражающая изменение результатов морфологического исследования после удаления неоплазии по сравнению с результатами щипцовой биопсии.*

Распределение изменения диагнозов в исследуемых локализациях представлено в таблице 2. Stable - диагноз не изменился, Up - утяжеление диагноза, Down - снижение тяжести диагноза.

В 57 случаях удаленных новообразований было изменений диагноза, что составило 53,3 % от общего числа неоплазий. В 50 случаях (46,7%) от общего числа опухолевых поражений произошел Upgrade (утяжеление) диагноза, в 7 случаях (6,6%) downgrade (снижение тяжести) диагноза. А в 50 опухолях (46,7%) диагноз не изменился.

*Таблица 4.. Распределение по характеру изменения диагноза в исследуемых локализациях*

Локализация	Пищевод, n (%)	Желудок, n (%)	ДПК, n (%)	Толстая кишка, n (%)	Всего, n (%)
Stable	5 (50%)	22 (50%)	3 (75%)	20 (40,8%)	50 (46,7%)
Up	5 (50%)	19 (43,2%)	1 (25%)	25 (51%)	50 (46,7%)
Down	0	3 (6,8%)	0	4 (8,2%)	7 (6,6%)

При анализе данных выявлены статистически значимые изменения частоты тяжести диагнозов после гистологического исследования удаленных неоплазий ( $p < 0,001$ ). Данные по характеру изменения диагнозов после гистологического исследования удаленных неоплазий с оценкой статистически значимых изменений в каждой из подгрупп в ходе post-hoc анализа представлены в таблицах 5-6 и на рисунке 8.

*Таблица 5. Изменения в сторону уменьшения тяжести*

Downgrade	Количество неоплазий, n (% от общего числа неоплазий)	post-hoc p-value
LG to Benign	1 (0,9%)	0,044
HG to LG	3 (2,8%)	-
G2 to G1	3 (2,8%)	-

*Таблица 6. Изменения в сторону увеличения тяжести*



Upgrade	Количество неоплазий, n (% от общего числа неоплазий)	post-hoc p-value
Benign to HG	1 (0,9%)	0,001
LG to HG	13 (12,1%)	0,044
LG to G1	5 (4,7%)	<0,001
LG to G2	2 (1,8%)	<0,001
HG to G1	11 (10,3%)	0,006
HG to G2	6 (5,6%)	0,003
HG to G3	1 (0,9%)	-
G1 to G2	6 (5,6%)	-
G1 to G3	1 (0,9%)	-
G2 to G3	4 (3,7%)	0,012

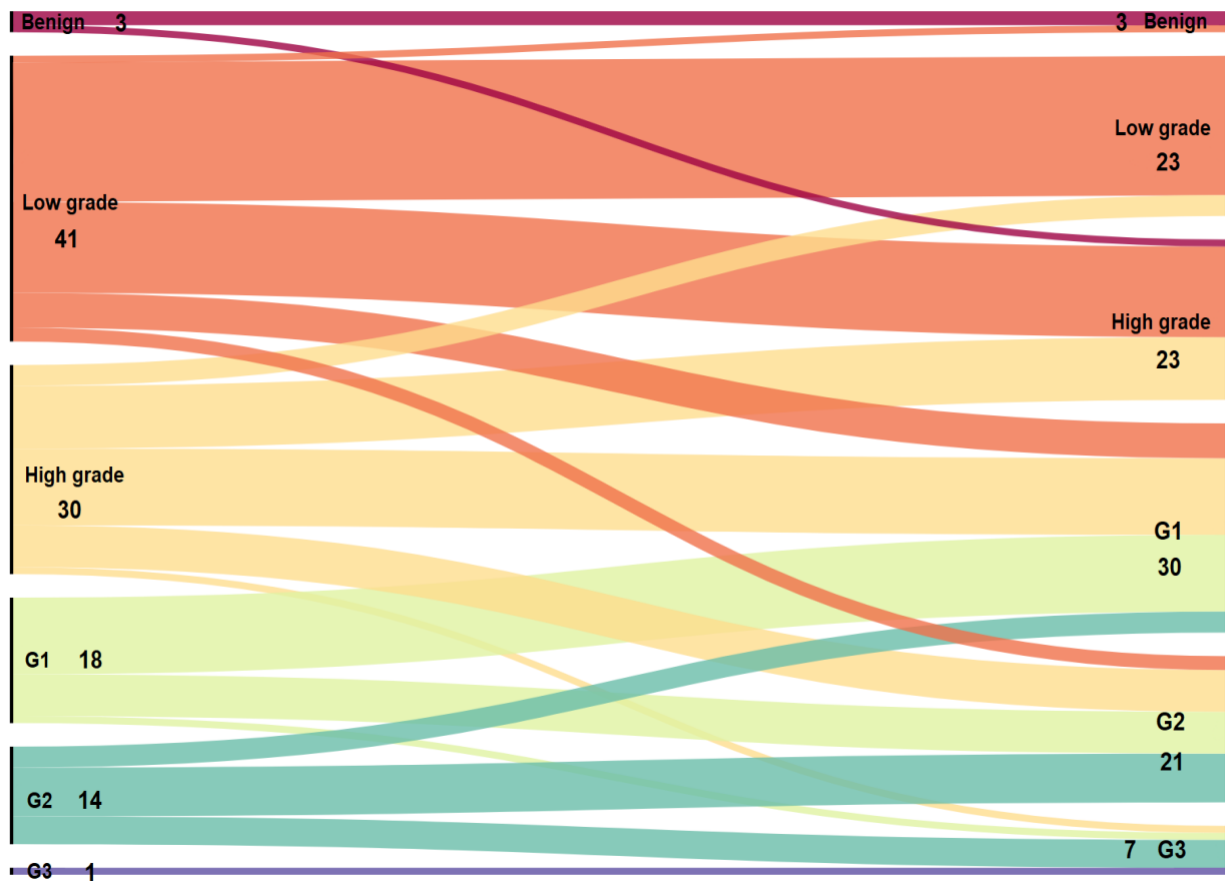


Рисунок 8. Аллювиальная диаграмма, отражающая изменение дифференцировки новообразования после его удаления по сравнению с морфологическим исследованием биоптата.

По данным таблицы 5 и рисунка 8, статистически значимым изменением в сторону уменьшения тяжести является только изменение со степени Low-Grade до benign в 1 случае.

По данным таблицы 6 и рисунка 8, статистически значимыми изменениями в сторону увеличения тяжести являются:

- изменения из группы benign до High Grade - в 1 случае (0,9 % от общего числа удаленных неоплазий);
- с Low Grade до High Grade в 13 случаях(12,1%), с Low Grade до G1 в 5 случаях (4,7%), до G2 в 2 случаях (1,8%);
- с High Grade до G1 в 11 случаях (10,3%), до G2 в 6 случаях (5,6%);
- с G2 до G3 в 4 случаях (3,7%).

Остальные изменения степени тяжести как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения по данным post-hoc анализа не обладают статистической значимостью.

#### Факторы, влияющие на расхождение морфологических данных

В ходе анализа влияния различных факторов на изменение диагноза получены следующие данные:

- размер образования по данным эндоскопического исследования и размер удаленного образования не оказывают статистически значимого влияния ( $p=0,738$  и  $p=0,328$ , соответственно);
- локализация образования также не оказывает статистически значимого влияния на изменение диагноза ( $p=0,805$ );
- при анализе влияния формы неоплазии согласно Парижской классификации статистически значимые различия не выявлены ( $p=0,091$ );
- при исследовании взаимосвязи типа оперативного вмешательства с изменением степени злокачественности статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,111$ ).

#### Оценка эффективности щипцевой биопсии

При оценке диагностических характеристик гистологического исследования биоптата после щипцевой биопсии по сравнению с гистологическим исследованием послеоперационного материала, взятого как “золотой стандарт”, чувствительность составила 74,1% (64,5 — 83,6), специфичность 88,5% (76,2 — 99,9), прогностическая ценность положительного результата 95,2% (90,0 — 99,9), прогностическая ценность отрицательного результата 52,3 % (37,5 — 67,0), диагностическая эффективность составила 80,4% (69,7 — 85,5).

## Влияние результатов на тактику лечения

Различные техники эндоскопической резекции - это альтернатива хирургическому подходу при неопластических поражениях слизистой оболочки ЖКТ. В тех случаях, где возможно проведение эндоскопического удаления новообразований, в лечении данной проблемы следует отдавать предпочтение именно этому методу, как более щадящему.

При этом важно понимать, что при выборе тактики лечения, подход на этапе диагностики должен быть комплексным и основываться на эндоскопических данных о неоплазии (макроскопический тип, поверхностный и сосудистый рисунки, локализация, размеры, наличие изъязвлений и др.), данных о морфологии новообразования по результатам щипцевой биопсии, результатах методов лучевой диагностики - КТ, МРТ, ЭУС, ПЭТ-КТ и др., также важно учитывать операбельность опухоли и предпочтения самого пациента.

Из эндоскопических техник выполнения резекций, предпочтение должно отдаваться ESD, как методу позволяющему произвести En-bloc резекцию - то есть удалить опухоль единым блоком. Именно это позволяет произвести полноценную морфологическую оценку удаленного новообразования.

Эндоскопически могут удаляться только доброкачественные или ранние злокачественные неоплазии ЖКТ. К раннему злокачественному процессу относят - дисплазию высокой степени (HGD), что соответствует стадии - Tis, отсутствие инвазии опухоли в подслизистую основу (T1a) или в некоторых случаях инвазия в ее верхние слои (T1b(Sm1)), высокая дифференцировка клеток аденокарциномы (Grade 1-2); Такие опухолевые поражения, наиболее хорошо поддаются эндоскопическому лечению. Для более детального понимания выбора тактики ведения пациента, обратимся к критериям эндоскопического удаления опухолей желудочно-кишечного тракта различной локализации.

Японское общество гастроинтестинальной эндоскопии (JSGE)[54] определяет следующие критерии опухолевого поражения пищевода,

позволяющие удалить новообразование эндоскопическими методами (в частности, техникой EMR):

1. размер новообразования  $\leq 20$  мм
2. Опухолью вовлечено не более  $\frac{1}{3}$  окружности пищевода
3. Инвазия не достигает подслизистой основы (соответствует стадии T1a)

Для раннего рака желудка и ДПК общие рекомендации по отбору пациентов, подходящих для эндоскопической резекции, основаны, прежде всего, на риске метастазирования в регионарные лимфатические узлы. [52,53]:

1. Возможность En-Bloc резекции (удаление опухоли единым блоком)
2. Морфологический профиль опухоли
  - Дифференцированная аденокарцинома
  - Опухоль ограничена пределами слизистой оболочкой(T1a)
  - Отсутствие периваскулярной инвазии
3. Размер и морфология опухоли
  - $\leq 20$  мм в диаметре, отсутствие изъязвлений неоплазии

Тактика оперативного лечения в отношении новообразований толстой кишки- определяется критериями возможности удаления неоплазии методом ESD для En-Bloc резекции ( критерии JGES)[51]:

1. Опухолевые поражения, при которых невозможно провести En-Bloc резекцию методом snare-EMR
  - LST-NG
  - Опухолевые образования VI типа Pit-Pattern
  - Карцинома с неглубокой инвазией в T1a-T1b (SM1)
  - Большие опухоли с наличием вдавлений (углубленного типа)
  - Большие опухоли полипоидного типа, имеющие признаки злокачественного процесса (включая LST-G) .
2. Опухоли слизистой оболочки с подслизистым фиброзом
3. Опухоли возникающие в рамках хронического воспаления, например, при язвенном колите

4. Резидуальная опухоль или рецидив карциномы после эндоскопической резекции.

Таким образом, в случаях не подпадающих под вышеописанные критерии, в частности:

- при наличие признаков глубокой инвазии -  $\geq T2$
- при низкой дифференцировке клеток неоплазии (Grade 3/4) или при некоторых морфологических форма (перстневидно-клеточный форма рака)
- при гигантских размерах опухоли
- при сложных локализациях

пациенты должны быть пролечены хирургическим путем.

Обращаясь к результатам нашего исследования и сопоставляя их с вышеупомянутыми критериями выбора эндоскопической тактики лечения при опухолевых поражениях ЖКТ, мы видим, что утяжеление диагноза в подгруппе, где произошел upgrade диагноза до аденокарциномы Grade 3, что составило 5,5 % от общего числа удаленных неоплазий (табл. 6), должен был быть применен хирургический метод лечения.

При этом стоит понимать, что в остальных случаях upgrade диагноза , а это 46,7 % неоплазий от общего числа, особенно в группах утяжеления диагноза до аденокарциномы и плоскоклеточного рака (LGD-/G1/G2; HGD-G1/G2)(табл. 6), что в сумме составило 22,4 % от общего числа - тактика лечения также могла быть изменена на хирургическую, что в свое очередь зависило бы от ряда факторов, упомянутых в тексте выше (глубина инвазии, наличие периваскулярной инвазии и др.)

Как становится понятным из результатов нашей работы и данных зарубежной исследований [55-58] наличие исходно достоверного диагноза может значительно повлияет на дальнейшую тактику, а соответственно и на прогноз лечения и жизни пациента.

## **Выводы**

1. Расхождения диагнозов по результатам до- и послеоперационного морфологических исследований встречается более чем в половине случаев.
2. Такие факторы, как размер , локализация, форма и техника выполнения эндоскопической резекции не влияют на несоответствие диагнозов по результатам щипцевой биопсии и морфологического исследования удаленного новообразования.
3. Недостоверный диагноз, полученный по результатам щипцевой биопсии на предоперационном этапе, может определять неправильно выбранную (нерадикальную) тактику лечения пациента.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002.[No authors listed]. *Gastrointest Endosc.* 2003 Dec;58(6 Suppl):S3-43.
3. Current Approaches in Managing Colonic Serrated Polyps and Serrated Polyposis David E.F.W.M. van Toledo, Joep E.G. IJspeert, Evelien Dekker *Annual Review of Medicine* 2022 73:1, 293-306
4. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD, Lam AK. **2019**. Colorectal serrated lesions and polyps. In *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, ed. RK Pai, MJ Mäkinen, C Rosty. Lyon, France: Int. Agency Res. Cancer
5. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020 Jan;76(2):182-188. doi: 10.1111/his.13975. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31433515; PMCID: PMC7003895.
6. Kulke, M. H. et al. Neuroendocrine tumors. *J. Natl Compr. Canc. Netw.* 10, 724–764 (2012).
7. Chen, D., Fu, M., Chi, L. *et al.* Prognostic and predictive value of a pathomics signature in gastric cancer. *Nat Commun* 13, 6903 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34703-w>
8. Zhang HY, Hormi-Carver K, Zhang X, et al. In benign Barrett's epithelial cells, acid exposure generates reactive oxygen species that cause DNA double-strand breaks. *Cancer Res* 2009; 69:9083.
9. Peng S, Huo X, Rezaei D, et al. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307:G129.



10. Stachler MD, Taylor-Weiner A, Peng S, et al. Paired exome analysis of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Nat Genet* 2015; 47:1047.
11. Morales CP, Souza RF, Spechler SJ. Hallmarks of cancer progression in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2002; 360:1587.
12. Hu Q, Sun TT, Hong J, et al. Proton Pump Inhibitors Do Not Reduce the Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Patients with Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta- Analysis. *PLoS One* 2017; 12:e0169691.
13. Lanuti M, Liu G, Goodwin JM, et al. A functional epidermal growth factor (EGF) polymorphism, EGF serum levels, and esophageal adenocarcinoma risk and outcome. *Clin Cancer Res* 2008; 14:3216.
14. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109:1541.
15. Souza RF, Morales CP, Spechler SJ. Review article: a conceptual approach to understanding the molecular mechanisms of cancer development in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1087.
16. Morales CP, Souza RF, Spechler SJ. Hallmarks of cancer progression in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2002; 360:1587.
17. Weston AP, Banerjee SK, Sharma P, et al. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1355.
18. Galipeau PC, Cowan DS, Sanchez CA, et al. 17p (p53) allelic losses, 4N (G2/tetraploid) populations, and progression to aneuploidy in Barrett's esophagus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:7081.
19. Ormsby AH, Goldblum JR, Rice TW, et al. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Hum Pathol* 1999; 30:288.
20. Stachler MD, Taylor-Weiner A, Peng S, et al. Paired exome analysis of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Nat Genet* 2015; 47:1047.

21. Huo X, Juergens S, Zhang X, et al. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF- $\kappa$ B activation in benign Barrett's epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301:G278.
22. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2015; 136:487.
23. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 Suppl 1:S8.
24. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735.
25. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784.
26. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1680.
27. Ferreira RM, Machado JC, Figueiredo C. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* *vacA* and *cagA* genotypes in gastric carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28:1003.
28. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, et al. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1328.
29. González CA, Figueiredo C, Lic CB, et al. *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:867.
30. Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1445.
31. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut* 2008; 57:727.

32. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. Helicobacter pylori infection and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:492.
33. Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenums. In: *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*, Henke F, Lubarsch O (Eds), Springer-Verlag, Berlin 1926.
34. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015; 21:449.
35. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015; 21: 1350-1356
36. Marisa L, de Reynies A, Duval A, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med*. 2013; 10:e1001453
37. De Sousa E.M.F, Wang X, Jansen M, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med*. 2013;
38. Sadanandam A, Lyssiotis C.A, Homiczko K, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med*. 2013; 19: 619-625
39. Fearon E.R, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61: 759-767
40. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu V.E, et al. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013; 339: 1546-1558
41. Grady W.M, Carethers J.M. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1079-1099
42. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949–54
43. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and

- familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248–57
44. Giannakis M, Hodis E, Jasmine Mu X, et al. RNF43 is frequently mutated in colorectal and endometrial cancers. *Nat Genet* 2014;46:1264–6.
  45. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418:934
  46. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, et al. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:8681–6.
  47. Bosman F, F C, Hruban RH, et al. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, 2010
  48. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369:1095–105.
  49. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, et al. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1189–95
  50. Burgess NG, Tuticci NJ, Pellise M, et al. Sessile serrated adenomas/polyps with cytologic dysplasia: a triple threat for interval cancer. *Gastrointest Endosc* 2014;80:307–10.
  51. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 2020;32(2):219-239. doi:10.1111/den.13545
  52. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc*. 2021;33(1):4-20. doi:10.1111/den.13883
  53. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy*. 2022;54(6):591-622. doi:10.1055/a-1811-7025

54. Ishihara R, Arima M, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc.* 2020;32(4):452-493. doi:10.1111/den.1365
55. Noh CK, Jung M, Shin S, et al. Analysis of endoscopic features for histologic discrepancies between biopsy and endoscopic submucosal dissection in gastric neoplasms: 10-year results. *Dig Liver Dis.* 2018;51:79–85
56. Shin GY, Park J. Predictable factors for pathologic upgrade diagnosis of gastric low-grade dysplasia in endoscopic forceps biopsy after endoscopic resection. *Gastrointest Endosc.* 2019;89:AB504
57. Aliaga Ramos, Josué MD\*; Pedrosa, Moises S. MD†; Yoshida, Naohisa MD, PhD‡; Abdul Rani, Rafiz MBBCh, DrIntMed§; Arantes, Vitor N. MD, MSc, PhD||. Histopathologic Diagnosis Discrepancies Between Preoperative Endoscopic Forceps Biopsies and Specimens Resected by Endoscopic Submucosal Dissection in Superficial Gastric Neoplasms. *Journal of Clinical Gastroenterology* 57(1):p 74-81, January 2023.
58. Maekawa A, Kato M, Nakamura T, et al. Incidence of gastric adenocarcinoma among lesions diagnosed as low-grade adenoma/dysplasia on endoscopic biopsy: A multicenter, prospective, observational study. *Dig Endosc.* 2018;30(2):228-235. doi:10.1111/den.12980
59. ASGE Standards of Practice Committee, Fisher DA, Shergill AK, et al. Role of endoscopy in the staging and management of colorectal cancer [published correction appears in *Gastrointest Endosc.* 2013 Sep;78(3):559]. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(1):8-12. doi:10.1016/j.gie.2013.04.163