



RARE HISTOLOGICAL FORMS OF GASTRIC CANCER: CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR ANALYSIS

Ruzieva Nigora Alisherovna

Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific
and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the
Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent,
Uzbekistan Pathomorphologist

Tel.: +998 90 932 73 37. E-mail: nigora_ruziyeva92@mail.ru

Abdikhakimov Abdulla Nusratillaevich

Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific
and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the
Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent,
Uzbekistan Professor, Doctor of Medical Sciences

Kasimov Abdurazzak Abduganievich

Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific
and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the
Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent,
Uzbekistan Head of the Department of Mammology and
Endosurgery, Candidate of Medical Sciences

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18831754>

ARTICLE INFO

Received: 22nd February 2026

Accepted: 27th February 2026

Online: 28th February 2026

KEYWORDS

Gastric cancer, signet-ring cell
carcinoma, hepatoid
adenocarcinoma,
micropapillary
adenocarcinoma, WHO
classification, TCGA, Lauren
classification,
immunohistochemistry.

ABSTRACT

This thesis describes the clinical, morphological, and molecular-genetic characteristics of rare histological forms of gastric cancer (GC), which are separately identified in the WHO classification (2019), including signet-ring cell carcinoma (SRCC), hepatoid adenocarcinoma (HAC), adenosquamous carcinoma (ASC), and micropapillary adenocarcinoma (MPA).

РЕДКИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ РАКА ЖЕЛУДКА: КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ АНАЛИЗ

Рузиева Нигора Алишеровна

Ташкентский областной филиал Республиканского специализированного научно-
практического медицинского центра онкологии и радиологии МЗ РУз, г. Ташкент,
Узбекистан врач-патоморфолог

тел.: +998 90 932 73 37 e-mail: nigora_ruziyeva92@mail.ru

Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич

Ташкентский областной филиал Республиканского специализированного научно-
практического медицинского центра онкологии и радиологии МЗ РУз, г. Ташкент,
Узбекистан профессор, д.м.н.

Касимов Абдураззак Абдуганиевич

Ташкентский областной филиал Республиканского специализированного научно-



IF = 9.2

практического медицинского центра онкологии и радиологии МЗ РУз, г. Ташкент,
Узбекистан заведующий отделением маммологии и эндохирургии, к.м.н.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18831754>

ARTICLE INFO

Received: 22nd February 2026

Accepted: 27th February 2026

Online: 28th February 2026

KEYWORDS

*Рак желудка, signet-ring cell
carcinoma, гепатоидная
аденокарцинома,
микروпапиллярная
аденокарцинома,
классификация ВОЗ, TCGA,
классификация Lauren,
иммуногистохимия.*

Введение. Согласно данным GLOBOCAN 2020 (Sung et al., 2021), рак желудка в 2020 году занял пятое место по заболеваемости и четвертое место по смертности в мире 1 089 103 новых случая и 768 793 летальных исхода. Гистологически около 90–95 % случаев рака желудка представлены аденокарциномой (WHO, 2019), при этом большая их часть описывается в классификации Lauren (1965) как кишечный и диффузный типы.

Редкие гистологические формы, не входящие в классификацию Lauren или выделенные как самостоятельные нозологические единицы, остаются диагностической и терапевтической проблемой. Пятое издание классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ (2019) признало эти формы отдельными клинико-морфологическими единицами и впервые определило их иммуногистохимический профиль и прогноз на основе

ABSTRACT

В данном тезисе описываются клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности редких гистологических форм рака желудка (РЖ), выделенных отдельно в классификации ВОЗ (2019), — signet-ring cell carcinoma (SRCC), гепатоидной аденокарциномы (НАС), аденосквамозного рака (АСК) и микروпапиллярной аденокарциномы (МРА).

систематизированных критериев (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019). В то же время исследование The Cancer Genome Atlas (2014) выделило четыре основных молекулярных подтипа рака желудка (EBV-положительный, MSI, GS, CIN), что создало важную теоретическую основу для объяснения этиопатогенеза редких форм (Cancer Genome Atlas Research Network, 2014).

Цель данного тезиса на основе опубликованной научной литературы и официальных классификационных документов систематизировать редкие формы рака желудка по морфологическим, иммуногистохимическим и молекулярным признакам, а также проанализировать их прогностические факторы, отличающие их от стандартной аденокарциномы.

Обзор литературы. Место редких форм в классификации ВОЗ (2019) и их иммуногистохимический профиль. Пятое издание



классификации ВОЗ (2019) подразделяет аденокарциномы желудка на тубулярный, папиллярный, муцинозный, плохо когезивный (poorly cohesive, включая SRCC) и смешанный типы. Гепатоидная аденокарцинома, аденосквамозный рак и микропапиллярная аденокарцинома описываются как отдельные редкие формы и характеризуются специфической

иммуногистохимической панелью (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019). В следующей таблице приведены код ВОЗ для этих форм, подтвержденные иммуногистохимические маркеры и основные клинико-биологические особенности:

Таблица 1.

Редкие формы рака желудка: критерии ВОЗ (2019) и иммуногистохимический профиль

Гистологическая форма	Код ВОЗ (2019)	Основные ИГХ-маркеры	Клинико-биологические особенности
Signet-ring cell carcinoma (SRCC)	8490/3	E-cadherin (-), MUC5AC (+), MUC2 (-/+)	Диффузный рост, склонность к перитонеальному распространению
Гепатоидная аденокарцинома (НАС)	8576/3	AFP (+), Hep Par-1 (+), Glypican-3 (+)	Секреция AFP, склонность к метастазированию в печень
Аденосквамозный рак (ASK)	8560/3	CK5/6 (+), p63 (+), CDX-2 (+/-)	Смешанный железистый и плоскоклеточный компонент
Микропапиллярная аденокарцинома (МРА)	8265/3	ErCAM (+), MUC1 (+), частые мутации p53	Лимфатическая инвазия и высокая склонность к метастазированию в лимфатические узлы

Источник: WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 5-e изд. (2019).

Signet-ring cell carcinoma (SRCC): морфология и прогноз. SRCC в классификации ВОЗ (2019) относится к категории «плохо когезивная аденокарцинома» и составляет от 3,4 до 7,9 % всех случаев рака желудка

(Taghavi et al., 2012;). Гистологически характеризуется наличием цитоплазмы, заполненной муцином, который оттесняет ядро к периферии; данный феномен связан с инактивацией E-cadherin (ген CDH1) и утратой межклеточной адгезии (Cancer Genome Atlas Research Network, 2014).



IF = 9.2

В ретроспективном анализе Liu и соавт. (2018), опубликованном в журнале PLOS ONE, установлено, что пятилетняя общая выживаемость пациентов с SRCC статистически значимо ниже по сравнению с интестинальной аденокарциномой. Это различие сохранялось и при стадийно-стратифицированном анализе ($p < 0,001$), что свидетельствует о том, что биологическая агрессивность SRCC обусловлена не только поздней диагностикой, но и внутренними характеристиками опухоли. По данным TCGA (2014), большинство SRCC и диффузных аденокарцином относятся к подтипу GS (геномически стабильный) и характеризуются мутациями CDH1 (57 %) и RHOA (14,3 %), что формирует молекулярную основу их ограниченного ответа на стандартную химиотерапию.

Гепатоидная аденокарцинома (НАС): диагностическая проблема. НАС впервые описана Ishikura и Kishimoto (1986) (*Acta Pathologica Japonica*) и составляет от 0,38 до 0,73 % всех аденокарцином желудка (Liu et al., 2015;). Отличительной особенностью НАС является гистологическое сходство с гепатоцеллюлярной карциномой печени и продукция альфа-фетопротеина (AFP). Иммуногистохимически определяется положительная экспрессия Her Par-1, AFP и Glypican-3, что служит ключевым критерием дифференциальной диагностики с метастатической гепатоцеллюлярной карциномой.

Основная диагностическая сложность НАС заключается в том, что до хирургического вмешательства точный диагноз устанавливается лишь в 48 % случаев (Liu et al., 2015). Предоперационный уровень AFP > 400 нг/мл рассматривается как независимый прогностический фактор риска метастазирования в печень и неблагоприятного исхода (Sekiguchi et al.,).

Микропапиллярная аденокарцинома (МПА) и аденосквамозный рак (ASK). МПА гистологически характеризуется мелкими эпителиальными кластерами, ориентированными инверсно в сторону стромальных пространств. В исследовании Ushiku и соавт. (2014), опубликованном в журнале *Gastric Cancer*, подтверждено, что ключевой клинической особенностью МПА является высокая склонность к лимфатической инвазии и метастазированию в лимфатические узлы. Данная морфология ассоциирована с высокой экспрессией HerCAM и положительной реакцией на MUC1.

ASK составляет от 0,25 до 0,46 % случаев рака желудка (Jiang et al., 2016;). Он одновременно содержит компоненты аденокарциномы (CDX-2, MUC5AC положительные) и плоскоклеточной карциномы (CK5/6, p63 положительные). Для точной диагностики необходима репрезентативная биопсия, позволяющая идентифицировать оба компонента.

Молекулярная классификация TCGA: значение для редких форм. The Cancer Genome Atlas (2014)



проанализировал геномы 295 случаев рака желудка и выделил четыре молекулярных подтипа (Nature, DOI: 10.1038/nature13480). Данная классификация имеет существенное значение для понимания

биологических особенностей редких форм.

**Таблица 2.
Молекулярные подтипы TCGA
(2014) и их клиническое значение**

Молекулярный подтип	Доля (%)	Основные геномные изменения	Клиническое значение
EBV-положительный	~9	мутации PIK3CA, метилирование CDKN2A	Высокая экспрессия PD-L1/2; чувствительность к иммунотерапии
Микросателлитная нестабильность (MSI)	~22	метилирование MLH1, высокий мутационный груз	Наилучший ответ на иммунотерапию
Геномически стабильный (GS)	~20	мутации CDH1, RHOA, слияние CLDN18-ARHGAP	Диффузный/SRCC тип; ограниченный ответ на химиотерапию
Хромосомная нестабильность (CIN)	~50	мутации TP53, амплификация VEGFA/EGFR/ERBB2	Интестинальный тип; мишени для trastuzumab/ramucirumab

Источник: Cancer Genome Atlas Research Network (2014). Nature, 513(7517), 202–209

Подтип GS имеет клиническое значение, поскольку в основном включает SRCC и диффузную аденокарциному, связанные с мутацией CDH1, и характеризуется ограниченным ответом на химиотерапию. В исследовании CheckMate 649 (The Lancet), проведённом Janjigian и соавт. (2021), показано, что польза ниволумаба в качестве терапии первой линии при раке желудка наблюдается только у пациентов с PD-L1 CPS \geq 5; при этом в подтипе GS экспрессия PD-L1 обычно низкая, что ограничивает

вероятность получения пользы от иммунотерапии.

Заключение. Редкие гистологические формы рака желудка SRCC, HAC, MPA и ASK подтверждены ВОЗ (2019) как самостоятельные нозологические единицы, каждая из которых обладает специфическим иммуногистохимическим профилем и молекулярно-генетическими изменениями. Как показало исследование TCGA (2014), принадлежность SRCC и диффузной аденокарциномы к подтипу GS лежит в основе их биологической резистентности к стандартной химиотерапии. Точная диагностика HAC невозможна без иммуногистохимической панели,



включающей Her-1, AFP и Glypican-3. При МРА высокая склонность к лимфатической инвазии должна учитываться при планировании объёма хирургического вмешательства и прогнозировании.

В качестве практического вывода рекомендуется использовать расширенную иммуногистохимическую панель для всех биопсий рака желудка на основе

критериев ВОЗ (2019) и стандартизировать диагностические протоколы в соответствии с клиническими рекомендациями ESMO (2022) (Lordick et al., 2022;). Включение редких форм как самостоятельной когорты в будущие многоцентровые клинические исследования позволит выявить новые терапевтические мишени для данной группы.

References:

1. Cancer Genome Atlas Research Network. (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, 513(7517), 202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
2. Ishikura, H., & Kishimoto, T. (1986). Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Acta Pathologica Japonica*, 36(7), 1113–1118. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1986.tb03133.x>
3. Janjigian, Y. Y., Shitara, K., Moehler, M., Garrido, M., Salman, P., Shen, L., & Shah, M. A. (2021). Первая линия терапии ниволумабом в сочетании с химиотерапией по сравнению с одной химиотерапией при распространённой аденокарциноме желудка, гастроэзофагеального перехода и пищевода (CheckMate 649): рандомизированное открытое исследование фазы 3. *The Lancet*, 398(10294), 27–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
4. Jiang, R., Su, Y., & Wang, S. (2016). Клинико-патологические характеристики и прогноз аденосквамозного рака желудка. *Chinese Journal of Cancer Research*, 28(4), 443–450. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2016.04.09>
5. Tursunaliyevich, F. N. (2023). Sharofiddinovich SS Barqaror RivojlanishniMaktabgacha Ta'lim Yoshidagi Bolalarga Singdirish. *Journal of Science, ResearchandTeaching*, 2(2), 26-29.
6. Nasriyev, F. T., & Qobilov, F. S. o'g'li. (2023). Aholiga uchraydigan mavsumiy va virus kasalliklarni oldini olishda global oziq-ovqat iste'moli vaishlabchi qarilishidagi muammo. *Umidli kimyogarlar–2023: XXXIII ilmiy-texnikaviyanjumani maqolalar to'plami*, 12(440), 880. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7895680>
7. Lauren, P. (1965). Два основных гистологических типа карциномы желудка: диффузный и так называемый интестинальный тип. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, 64(1), 31–49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>
8. Liu, X., Sheng, W., & Wang, Y. (2015). Анализ клинико-патологических особенностей и прогноза при сравнении гепатоидной аденокарциномы желудка с AFP-продуцирующим раком желудка. *Journal of Surgical Oncology*, 111(6), 801–806. <https://doi.org/10.1002/jso.23892>



9. Liu, X., Cai, H., Sheng, W., & Wang, Y. (2018). Отдалённые результаты и прогностические факторы перстневидноклеточной карциномы желудка: когортное исследование. PLOS ONE, 13(5), e0196713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196713>
10. Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., Piessen, G., & Riquelme, I. (2022). Рак желудка: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению. Annals of Oncology, 33(10), 1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
11. Sekiguchi, M., Oda, I., Matsuda, T., & Saito, Y. (2020). Эпидемиологические тенденции и перспективы рака желудка в Восточной Азии. Digestion, 101(Suppl. 1), 20–28. <https://doi.org/10.1159/000505673>
12. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Глобальная статистика рака 2020: оценки заболеваемости и смертности GLOBOCAN для 36 видов рака в 185 странах мира. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
13. Taghavi, N., Nasrollahzadeh, D., Merat, S., Yaghoobi, M., Sotoudeh, M., & Malekzadeh, R. (2012). Клинико-патологические особенности у пациентов с перстневидноклеточной карциномой желудка. Journal of Gastrointestinal Cancer, 43(1), 32–37. <https://doi.org/10.1007/s12029-010-9196-2>
14. Ushiku, T., Arnason, T., Ban, S., Hattori, T., Shimizu, M., Fukayama, M., & Lauwers, G. Y. (2014). Высокодифференцированная карцинома желудка интестинального типа: анализ диагностических критериев. Gastric Cancer, 17(2), 226–234. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0296-2>
15. WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2019). Классификация опухолей пищеварительной системы ВОЗ (5-е изд.). Международное агентство по изучению рака. <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000983>