

5. Dazzi H., Hasleton P. S., Tratcher N. // Br. J. Cancer. — 1989. — Vol. 59, N 5. — P. 746—749.
6. Harris A. L., Nicholson S., Sainsbury R. et al. // Monogr. natl. Cancer Inst. — 1992. — Vol. 11. — P. 181—187.
7. Johansson A., Rorsman F., Forsberg K. et al. // Anticancer Res. — 1990. — Vol. 10, N 5B. — P. 1373—1374.
8. Klijn J. G., Berns P. M., Schmitz P. I., Foekens J. A. // Endocr. Rev. — 1992. — Vol. 13, N 1. — P. 3—17.
9. Kaiser U., Schardt C., Brandscheidt D. et al. // J. Cancer Res. clin. Oncol. — 1993. — Vol. 119, N 11. — P. 665—668.
10. Pavelic K., Banjac Z., Pavelic J., Spaventi S. // Anticancer Res. — 1993. — Vol. 12 — P. 1133—1138.
11. Pecur L., Kapitanovic S., Soncki Z. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 14. — P. 2839—2844.
12. Perez—Soler R., Donato N. J., Zhang H. Z. et al. // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. clin. Oncol. — 1992. — Vol. 11. — P. A828.
13. Sorcher S. M., Russak V., Graziano S. et al. // Mol. Pathol. — 1995. — Vol. 8, N 4. — P. 450—455.
14. Sozzi G., Pastorino U., Miozzo M. et al. // Int. Cancer Chemo Prevent. Conf, 2—nd. — Berlin, 1993. — P. 88.
15. Tateishi M., Ishida T., Mitsudomi T., Sugimachi K. // Br. J. Cancer. — 1991. — Vol. 63. — P. 130—133.
16. Veale D., Kerr N., Gibson G. J., Harris A. L. // Cancer Res. — 1989. — Vol. 49. — P. 1313.
17. Volm M., Efferth T., Mattern J. // Anticancer Res. — 1996. — Vol. 12. — P. 11—20.

Поступила 08.09.99/Submitted 08.09.99

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.33-006.6-097

М. П. Никулин, А. Б. Итин, В. Ю. Сельчук,
В. И. Роттенберг

ЭКСПРЕССИЯ КАРБОГИДРАТНЫХ АНТИГЕНОВ НА КЛЕТКАХ РАКА ЖЕЛУДКА

НИИ клинической онкологии

Кроме общеизвестных групп крови системы АВ0 и Rh-фактора, существует целый ряд подгрупп крови человека, менее известных в клинической трансфузиологии. Среди этих подгрупп можно упомянуть системы групповых антигенов Р, М, N, Келл, Даффи, Лютеран, Люис и др. Наследование большинства указанных групп подчиняется менделевским законам, тип наследования других отличается большой сложностью. В онкологии последние 10—15 лет наиболее интенсивно изучается система антигенов Люис (Lewis). Впервые анти-Lewis-антитела описал Муран в 1946 г. В последующем Уоткинсом и Морганом в результате биохимических исследований установлено, что антигены системы Lewis и АВ0 имеют сходное строение и представляют собой гликопротеиды и гликолипиды, содержащие олигосахаридные цепи.

with EGFR⁺LIG⁺ tumors (fig.4). All patients with EGFR⁺LIG⁺ tumors developed recurrence within 11 months while disease-free survival of patients with EGFR⁺LIG⁺ tumors was 61% to decrease to 16% during month 12 to 19.

As concerns histologically intact lung tissue we managed to analyze only EGFR⁺LIG⁺ and EGFR⁺LIG⁻ combinations (figs.5,a and b). We discovered that overall ($p=0.002$) and disease-free ($p=0.03$) survivals were significantly better in cases with EGFR⁺LIG⁻ tumors.

Conclusion. We discovered that expression of EGFR and its LIG both in tumors and histologically intact lung tissue has effect on overall and disease-free survival in NSCLC. Both overall and disease-free survivals were significantly lower in cases with tumors and histologically intact lung tissue expressing both EGFR and EGF-like peptides as compared to cases without one of the components of EGFR-dependent cell growth regulation mechanism. These changes in the overall and disease-free survivals are therefore indicative of a more aggressive course of NSCLC in cases with the presence of both EGFR and its LIG in the patients' lungs.

The absence of relationship between EGFR and its LIG expression in lungs with clinical morphological characteristics of NSCLC may be due to independence of these new factors of survival prognosis in NSCLC. However, this issue requires further analysis because there were too few cases in our study.

M.P.Nikulin, A.B.Itin, V.Yu.Selchuk, V.I.Rottenberg

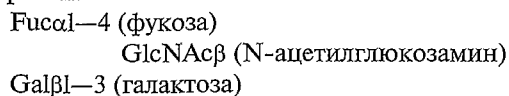
CARBOHYDRATE ANTIGEN EXPRESSION ON GASTRIC CANCER CELLS

Institute of Clinical Oncology

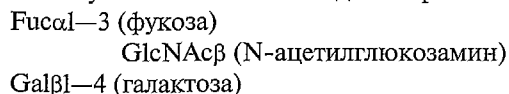
There are a number of human blood subgroups that are less studied than the common AB0 and Rh-factor in clinical trasfusiology. These subgroups include P, M, N, Kell, Duffy, Luteran, Lewis and other antigens. Most of these groups are inherited in accordance with Mendel laws while some of them demonstrate a much more complicated inheritance pattern. There is an intensive cancer-related study of the Lewis antigens over the last 10-15 years. Anti-Lewis antibody was first described by Murane in 1946. Later Watkins and Morgan performed biochemical investigation to establish that Lewis and AB0 antigens have a similar structure and are glycoproteids and glycolipids containing oligosaccharide chains. These chains consist of 5 monosaccharides such as D-galactose, L-fucose, N-acetyl-D-galactosamine and N-acetylneuraminic

В состав этих цепей входят 5 моносахаров: D-галактоза, L-фукоза, N-ацетил-D-галактозамин и N-ацетилнейраминная (сиаловая) кислота. Последовательность соединений указанных молекул, а также их пространственное расположение определяют специфичность антигенов системы AB0 и Lewis. Антигены Lewis присутствуют в сыворотке крови, могут адсорбироваться на эритроцитах, обнаруживаются в секретах слизистых оболочек, на поверхности эпителиальных клеток желудочно-кишечного и мочеполового тракта, эндотелии сосудов. Экспрессия Lewis-антигенов зависит от «генов секреторности» Se и se с характером наследования, соответствующим классическому менделевскому. С помощью современных биохимических исследований выявлен значительный полиморфизм структурных детерминант Lewis-антигенов (Lewis-a, Lewis-x, Lewis-b, Lewis-y и др.). Сialiрированные формы (связанные с N-ацетилнейраминной кислотой) в англоязычной литературе носят названия «sialyl-» («sia-», «sialosyl-»): sialyl-Lewis-a, sialyl-Lewis-x и др.

Схематически молекула Lewis-a выглядит следующим образом:



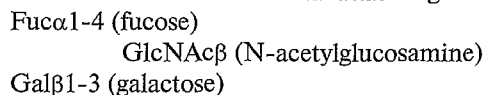
Молекула Lewis-x имеет сходное строение:



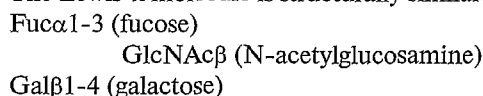
В сialiрированных формах к молекуле галактозы присоединяется сиаловая кислота. В последние годы также интенсивно изучается Tn-антиген, в котором углеводная детерминанта связана через α -N-ацетилгалактозамин с серином или треонином полипептидной цепи. Повышение экспрессии сialiрированных форм антигенов Lewis отмечено при онкотрансформации в опухолях желудочно-кишечного тракта, легкого, яичников. Моноклональные антитела CA19-9 (sia-Lewis-a детерминанта) используют для мониторинга лечения больных с указанной патологией, определяя титр антител в сыворотке крови пациентов. Последние 10 лет интенсивно изучается экспрессия Lewis-антигенов непосредственно на опухолевых клетках и в частности на клетках рака желудка с целью установить, во-первых, клинические закономерности течения заболевания, во-вторых, биологический смысл появления опухоляссоциированных антигенов на раковых клетках. Так, немецкие авторы [1] установили, что повышение всех изучаемых сialiрированных карбогидратных антигенов sia-Lewis-a, sia-Lewis-x, sia-Tn указывает на худший прогноз при раке желудка. Японские ученые [3] сообщают об изучении STn-экспрессии у 211 больных раком желудка. При этом установлено, что STn-окрашивание явилось независимым прогностическим фактором, указывающим на худший прогноз. Кроме того, STn-экспрессия не коррелировала ни с размером опухоли, ни с глубиной инвазии, ни с наличием метастазов в регионарные лимфоузлы, в печень и с диссеминацией по брюшине. Другие исследователи из Японии [2] изучали прогностическое

(sialic) acid. Sequence and architecture of these molecules determine specificity of AB0 and Lewis antigens. The Lewis antigens are found in blood serum, may be adsorbed by red cells, are encountered in mucosal secrets, on epithelial cells of gastrointestinal and urogenital tracts, vessel endothelium. The Lewis antigen expression depends upon secretor genes Se and se and demonstrates classical Mendel inheritance. Biochemical assays discovered a considerable polymorphism of Lewis antigen structural determinants (Lewis-a, Lewis-x, Lewis-b, Lewis-y, etc.). Sialylated (i.e. N-acetylneuraminic acid-bound) forms had the prefix sialyl- (or sia-, sialosyl-) and are referred to as sialyl-Lewis-a, sialyl-Lewis-x, etc.

The Lewis-a molecule has the following structure:



The Lewis-x molecule is structurally similar:



Sialic acid joins galactose molecule in the sialyl forms. Over the last years there is a vast study of Tn antigen in which the carbohydrate determinant is bound to polypeptide chain serine or threonine through α -N-acetylgalactosamine. Increased expression of sialyl-Lewis antigens is found in gastrointestinal, pulmonary and ovarian tumors undergoing oncotransformation. Measurement of serum titers of monoclonal antibody CA19-9 (sia-Lewis-a determinant) is used to monitor cancer course. Over the last decade the investigators focus on expression of Lewis-antigens on tumor cells, in particular on gastric cancer cells, to study the disease clinical course and to find out biological meaning of the appearance of tumor-associated antigens on cancer cells. For instance German investigators [1] established a relationship between elevation of sialyl carbohydrate antigens such as sia-Lewis-a, sia-Lewis-x, sia-Tn and poor prognosis in gastric cancer. Japanese scientists [3] reported of a study of STn expression in 211 patients with gastric cancer. They established that the presence of STn-staining was an independent factor of poor prognosis. Besides, the STn expression demonstrated no correlation with tumor size, depth of invasion, regional lymph node status, liver or peritoneum involvement. Other investigators from Japan [2] studied prognostic significance of sia-Lewis-a and sia-Lewis-b expression in tumor paraffin sections from 137 patients undergoing surgery for gastric cancer. Survival of cases with increased sia-Lewis-a expression was much lower as compared to sia-Lewis-a-negative patients. The authors advised that sia-Lewis-a-positive patients required more careful monitoring and additional treatment. A group of scientists from New-York [4] studied relationship of genetic proneness to gastric cancer and biological significance of antigens in question. The study was performed on tumors from 340 patients who lived in countries with high (Japan, Chile), low (USA) and medium (Brazil) incidence of gastric cancer. The STn expression was found to correlate with survival and clinical pathological characteristics.

значение экспрессии *sia*-Lewis-a и *sia*-Lewis-b на парафиновых срезах опухолей 137 больных, подвергшихся оперативному лечению по поводу рака желудка. Выживаемость больных с повышенной экспрессией *sia*-Lewis-a была значительно хуже по сравнению с *sia*-Lewis-a «негативными» пациентами. Авторы настаивают на более пристальном наблюдении за *sia*-Lewis-a «позитивными» больными и дополнительном лечении. Интересным с точки зрения выявления генетической предрасположенности и биологической значимости в течении рака желудка явилось исследование группы ученых из Нью-Йорка [4]. Анализировались образцы опухолей от 340 больных из стран с высокой (Япония и Чили), низкой (США) и средней частотой (Бразилия) заболеваемости раком желудка. STn-экспрессия коррелировала с выживаемостью и клинико-патологическими характеристиками. Во всех 4 странах STn-экспрессия четко коррелировала с глубиной инвазии, стадией, поражением лимфоузлов, а также с худшим прогнозом. В странах, где «ранний» рак желудка более распространен, общая частота STn-«позитивных» опухолей меньше.

Биологический смысл появления сialiрированных форм Lewis-антигенов не совсем ясен. Предполагается, что *sia*-Lewis-a и *sia*-Lewis-x являются лигандами для селектинов (семейство молекул адгезии). Последние в свою очередь активируют рецепторы эндотелия и тромбоцитов. Сообщается, что *sia*-Lewis-a и *sia*-Lewis-x ответственны за адгезию опухолевых клеток к эндотелию.

Таким образом, публикации последних лет свидетельствуют о пристальном изучении экспрессии карбогидратных антигенов при раке желудка и злокачественных опухолях других локализаций, попытках изучить и понять генетическую, биохимическую, иммунологическую природу этого феномена.

В нашей работе мы изучали экспрессию широкой панели отечественных и зарубежных моноклональных антител - МКА (HLA-I, HLA-II class, CD7, CD45, CD96, CD15, CD54, CD71) при раке желудка и попытались установить возможные корреляции с клиническим течением злокачественного процесса. Наиболее четкая зависимость обнаружена между клинико-морфологическими характеристиками и экспрессией CD15 на клетках рака желудка.

Материалы и методы. Исследование проводилось у 72 больных раком желудка из абдоминального отделения РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Мужчин было 44 (61,1%), женщин — 28 (38,9%). Возраст варьировал от 22 до 75 лет (медиана 59 лет). Распределение по стадиям было следующим: Ia — 3 (4,2%) пациента, Ib — 7 (9,7%), II — 13 (18,1%), IIIa — 18 (25%), IIIb — 24 (33,3%), IV — 7 (9,7%).

Отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах (индекс N0) отмечено у 23 (32%) пациентов, наличие пораженных лимфоузлов первого порядка (N1) — у 18 (25%), метастазы в лимфоузлах 2-го уровня (N2) — у 31 (43%). У большинства пациентов (68; 95, 8%) не было отдаленных метастазов (M0). 3 (4,2%) пациента были оперированы с отдаленными метастазами (M1). Учитывая функцию клеток слизистой оболочки желудка, мы попытались также обнаружить корреляцию между экспрессией CD15 и локализацией опухоли в желудке. Опухоль располагалась в дистальной трети в 28 (38,9%) случаях, в средней трети — в 25 (34,7%), в проксимальной трети — в 16 (22,2%). Тотальный рак желудка обнаружен в 3 (4,2%) случаях. Опухоль с экзофитным типом роста наблюдалась в 7 (9,7%) случаях и с эндофитным типом — в 21 (29,2%). Смешанный тип роста наблюдался у 44 (61,1%) пациентов. Морфологическое строение удаленных опухолей: аденокарцинома — у 44 (66,1%), перстневидноклеточный рак — у 20 (27,8%), недифференцированный рак — у 6 (8,3%), плоскоклеточный рак — у 2 (2,8%) пациентов. В 3 случаях пенетрация опухоли отмечена в слизистый и подслизистый слои (T1), T2 — критерий установлен у 12 (16,7%) пациентов, T3 — у 49 (68%), T4 — у 8 (11,1%). Клеточная атипия I степени имела место в 1 (1,4%) случае, II степени — в 48 (66,7%),

в 4 странах STn-экспрессия продемонстрировала четкую взаимосвязь с глубиной инвазии, стадией, лимфатическим вовлечением и плохим прогнозом. В странах с высокой частотой раннего выявления рака желудка была отмечена меньшая общая частота STn-положительных опухолей.

Биологическое значение сialiрированных Lewis-антигенов неясно. Предполагается, что *sia*-Lewis-a и *sia*-Lewis-x являются лигандами для селектинов (семейство молекул адгезии). Последние активируют рецепторы эндотелия и тромбоцитов. Сообщается, что *sia*-Lewis-a и *sia*-Lewis-x ответственны за адгезию опухолевых клеток к эндотелию.

Таким образом, публикации последних лет свидетельствуют о пристальном изучении экспрессии карбогидратных антигенов при раке желудка и злокачественных опухолях других локализаций, попытках изучить и понять генетическую, биохимическую, иммунологическую природу этого феномена.

В нашей работе мы изучали экспрессию широкой панели отечественных и зарубежных моноклональных антител - МКА (HLA-I, HLA-II, CD7, CD45, CD96, CD15, CD54, CD71) в раке желудка и попытались установить возможные корреляции с клиническим течением злокачественного процесса. Наиболее четкая взаимосвязь обнаружена между клинико-морфологическими характеристиками и экспрессией CD15 на клетках рака желудка.

Materials and Methods. The study was performed in 72 cases with gastric cancer managed at the Abdominal Department, N.N. Blokhin CRC, RAS. Case distribution by gender was 44 (61.1%) females and 28 (38.9%) males. Age varied from 22 to 75 years, median 59 years. Case distribution by disease stage was as follows: Ia 3 (4.2%), Ib 7 (9.7%), II 13 (18.1%), IIIa 18 (25%), IIIb 24 (33.3%), IV 7 (9.7%). Regional lymph node status: no metastases (N0) 23 (32%), first order lymph node involvement (N1) 18 (25%), second order (N2) node involvement 31 (43%). Most patients had no distant metastases (M0). 3 (4.2%) patients had distant metastases (M1). Since different gastric mucosal cells have different functions we attempted to find correlation between CD15 expression and gastric tumor location. The tumors were located in the distal third of the stomach in 28 (38.9%), in the mid third in 25 (34.7%) and in the proximal third in 16 (22.2%) cases. 3 (4.2%) cases had total gastric cancer. Exophytic tumor growth was seen in 7 (9.7%), endophytic in 21 (29.2%) and mixed type in 44 (61.1%) cases. By morphology the tumors were adenocarcinoma (44, 66.1%), signet-ring cell carcinoma (20, 27.8%), non-differentiated carcinoma (6, 8.3%), squamous-cell carcinoma (2, 2.8%). Tumor penetration into mucosa and submucosa (T1) was found in 3, T2 in 12 (16.7%), T3 in 49 (68%), T4 in 8 (11.1%) cases. Cell atypia grade I was encountered in 1 (1.4%), grade II in 48 (66.7%), grade III in 23 (31.9%) cases. Structural atypia grade I was seen in 1, grade II in 29 (40.3%), grade III in 42 (58.3%) cases. Degree of tumor cell infiltration was also included into morphological study: α infiltration was found in 1, β in 16 (22.2%), γ in 55 (76.4%).

Fresh frozen sections were fixed in acetone at room temperature for 10 min. Further MAb staining was performed by standard technique. Percentage of antigen-positive cells in tumor specimens was measured using a Laborlux microscope. The assay was performed using a My1 MAb standardized at the 4th International Symposium on Leukocytic Antibodies (Vienna, 1989). Weak or moderate staining of tumor cells was detected. MAb CD15 (Lewis-x) recognizes an epitope (X-hapten) 3-fucosyl-N-acetylglucosamine (3-FAL) that is found on many tissues including mouse embryo tissues, human epithelial cells, malignant cells of neural system, myeloid cells (neutrophils). The X-hapten molecular weight varies from 130-140 to 200-220 kD. CD15 expression on neutrophil surface is specific of various granulocyte characteristics. Functional significance of the CD15 expression in gastric cancer is unknown.

Results and Discussion. There was a direct (though not significant) relationship between X-hapten expression on tumor cells and tumor histology: $15 \pm 3.3\%$ of CD15⁺ cells in adenocarcinoma, $16 \pm 4\%$ in signet-ring cell carcinoma, $20 \pm 5.8\%$ in carcinoma simplex ($p=0.84$). There was a slight difference in the expression with respect to gender: $20 \pm 4\%$ in females and $14 \pm 3\%$ in males ($p=0.25$). Difference in the CD15 expression with respect to clinical ($p=0.004$) and subclinical ($p=0.005$) stage reached statistical significance. Percentage of antigen-positive cells was increasing

III — в 23 (31,9%). Структурная атипия I степени наблюдалась в 1 случае, II степени в 29 (40,3%), III — в 42 (58,3%). В морфологические характеристики мы также включили степень инфильтрации опухолевыми клетками: α — 1 наблюдение, β — 16 (22,2%), γ — 55 (76,4%).

Свежемороженные срезы фиксировали в ацетоне при комнатной температуре на 10 мин. Дальнейшее окрашивание с МКА проводили по стандартной методике. Определяли процентное содержание антигенположительных клеток в опухолевом срезе с помощью микроскопа «Laborlux». Использовали стандартизованное на 4-м Международном симпозиуме по лейкоцитарным антигенам (Вена, 1989) МКА Му1. Отмечалось слабое и умеренное окрашивание с опухолевыми клетками. МКА CD15 (Lewis-x) распознают эпитоп (X-гаптен) 3-фукосил-N-ацетиллактозамин (3-FAL), который присутствует на многих тканях, включая эмбриональную ткань мышц, эпителиальные клетки человека, злокачественные клетки нервной системы, миелоидные клетки (нейтрофилы). Молекулярная масса X-гаптена варьирует от 130–140 до 200–220 кД. CD15-экспрессия на поверхности нейтрофилов указывает на различные характеристики гранулоцитов. Функциональное значение экспрессии CD15 на злокачественных эпителиальных клетках при раке желудка неясно.

Результаты и обсуждение. Отмечена прямая (но недостоверная) зависимость между экспрессией X-гаптена на опухолевых клетках и гистологическим упрощением опухоли: $15 \pm 3,3\%$ CD15⁺-клеток при аденокарциноме, $16 \pm 4\%$ — при перстневидноклеточном раке, $20 \pm 5,8\%$ — при саркома simplex ($p=0,84$). Уровень экспрессии в зависимости от пола отличался незначительно: у женщин $20 \pm 4\%$, у мужчин $14 \pm 3\%$ ($p=0,25$). Достоверные различия обнаружены в экспрессии CD15 при клинических ($p=0,004$), а также субклинических стадиях ($p=0,005$).

Эти различия заключались в увеличении количества антигенпозитивных опухолевых клеток при опухолевой прогрессии. При Ia стадии уровень экспрессии был равен $6,7 \pm 3,3\%$, Ib — $5,7 \pm 3\%$, II — $10 \pm 4\%$, IIIa — $10,6 \pm 4\%$, IIIb — $21,7 \pm 4,7\%$, IV — $40 \pm 11,5\%$. Уровень CD15-экспрессии при эндофитных и экзофитных опухолях был практически одинаковым: $12,9 \pm 6,9$ и $10,5 \pm 2,8\%$ соответственно, CD15⁺-реакция незначительно превалировала при опухолях со смешанным типом — $19,9 \pm 3,6\%$ ($p=0,22$). Не выявлено различий в содержании антигенпозитивных клеток в зависимости от локализации опухоли: дистальная треть желудка — $17,5 \pm 3,9\%$, средняя треть — $16,8 \pm 4\%$, проксимальная треть — $14,4 \pm 6,4\%$. Минимальные значения отмечены при опухолях с тотальным поражением — $13,4 \pm 3,4$ ($p=0,96$). Увеличение CD15-экспрессии в зависимости от степени пенетрации опухолью стенки желудка (T-индекс) был следующим: T1 — $6,6 \pm 3,4\%$, T2 — $10 \pm 3,9\%$, T3 — $17,8 \pm 3,1\%$, T4 — $21,3 \pm 9,5\%$ ($p=0,5$). Частота обнаружения метастазов в регионарные лимфоузлы достоверно коррелировала ($p=0,006$) с пропорцией X-гаптена на опухолевых клетках: N0 — $6,5 \pm 2,3\%$, N1 — $15,1 \pm 3,7\%$, N2 — $24,5 \pm 4,6\%$. Уровни экспрессии при клеточной атипии II степени — $17,7 \pm 3,2\%$ и III степени — $14,3 \pm 3,7\%$ не различались ($p=0,54$). При структурной атипии II степени — $18,9 \pm 4\%$, III степени — $15 \pm 2,9\%$ ($p=0,54$). При β -инфильтрации — $16,3 \pm 5,5\%$, γ -инфильтрации — $16,7 \pm 2,8\%$ ($p=0,9$). Размер опухоли не коррелировал с экспрессией X-гаптена на раковых клетках ($p=0,66$). CD15-экспрессия достоверно превалировала при опухолях с отдаленными метастазами в сравнении с основной группой: 53 ± 19 и $15 \pm 2\%$ соответственно ($p=0,001$).

Проведенные нами исследования установили прямую корреляцию между частотой выявления X-гаптена на клетках рака желудка, стадией, метастазами в регионарные лимфоузлы, отдаленными метастазами. Указанная зависимость представлена увеличением пропорции CD15⁺-клеток в опухоли при

with disease progression, cf. Ia $6.7 \pm 3.3\%$, Ib $5.7 \pm 3\%$, II $10 \pm 4\%$, IIIa $10.6 \pm 4\%$, IIIb $21.7 \pm 4.7\%$, IV $40 \pm 11.5\%$. The CD15 expression was similar in endophytic and exophytic tumors ($12.9 \pm 6.9\%$ vs $10.5 \pm 2.8\%$, respectively), and CD15⁺ cells slightly predominated in the mixed type $19.9 \pm 3.6\%$ ($p=0.22$). There were no statistically significant differences in percentage of antigen-positive cells with respect to tumor location, cf. distal third $17.5 \pm 3.9\%$, $16.8 \pm 4\%$ mid third, $14.4 \pm 6.4\%$ proximal third. Minimal expression was detected in the total involvement of the stomach 13.4 ± 3.4 ($p=0.96$). The CD15 expression with respect to depth of tumor invasion (T) was as follows: T1 $6.6 \pm 3.4\%$, T2 $10 \pm 3.9\%$, T3 $17.8 \pm 3.1\%$, T4 $21.3 \pm 9.5\%$ ($p=0.5$). Regional lymph node involvement demonstrated a significant relationship ($p=0.006$) with X-hapten concentration on tumor cells, cf. N0 $6.5 \pm 2.3\%$, N1 $15 \pm 3.7\%$, N2 $24.5 \pm 4.6\%$. The antigen expression was practically the same in tumors with grade II ($17.7 \pm 3.2\%$) and grade III ($14.3 \pm 3.7\%$) ($p=0.54$). Proportion of antigen-positive cells was $18.9 \pm 4\%$ in grade II and $15 \pm 2.9\%$ in grade III structural atypia ($p=0.54$). CD15 positivity was encountered in $16.3 \pm 5.5\%$ of cells in β -infiltration and $16.7 \pm 2.8\%$ in γ -infiltration ($p=0.9$). The CD15 expression showed a significant predominance in cases with distant metastases as compared to metastasis-free cases ($53 \pm 19\%$ vs $15 \pm 2\%$, $p=0.001$).

In summary, we established a direct relationship between frequency of X-hapten expression on gastric cancer cells and disease stage, regional lymph node involvement, distant metastasis: proportion of CD15⁺ cells increased with disease progression. There was no significant relationship between the antigen expression and tumor size, location, histology, patient's gender, depth of tumor penetration into gastric wall, degree of structural and cellular atypia. Our findings as a whole confirm the necessity to study X-hapten expression on gastric cancer cells as a potential independent test of tumor biological activity. Analysis of survival of patients with different CD15 expression on tumor cell membranes is needed to evaluate prognostic significance of this test.

прогрессировании заболевания. Размеры опухоли, локализация, гистологический тип, пол, степень пенетрации опухолью стенки желудка, уровни структурной и клеточной атипии не являлись значимыми при оценке экспрессии миеломоноцитарного антигена. Результаты наших исследований в целом отражают существующую точку зрения зарубежных ученых о необходимости изучения X-гаптена на клетках рака желудка как о возможном независимом показателе биологической активности опухоли. Для оценки прогностической значимости необходим анализ выживаемости больных с разным уровнем экспрессии CD15 на мембране опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baldus S. E., Zirbes T. K., Monig S. P. et al. // Tumor Biology. — 1998. — Vol. 19, N 6. — P. 445–453.
2. Nakamori S., Furukawa H., Hiratsuka M. et al. // J. clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15, N 2. — P. 816–825.
3. Terashima S., Jakano Y., Ohori T. et al. // Surg. Today. — 1998. — Vol. 28, N 7. — P. 682–686.
4. Werther J. L., Tatematsu M., Klein R. et al. // Int. J. Cancer. — 1996. — Vol. 69, N 3. — P. 193–199.

Поступила 29.10.99 / Submitted 29.10.99