

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ И КАРЦИНОМ ЖЕЛУДКА ПО МАТЕРИАЛУ ГАСТРОБИОПТАТОВ, РЕЗЕКЦИЙ И ГАСТРЭКТОМИЙ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Шушвал М.С.^{1,2}, Волкова Л.В.¹

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, e-mail: football.shusha23@mail.ru;

²Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград, e-mail: volkova-lr@rambler.ru

Проведено ретроспективное исследование биопсийного (513 гастробиопсий) и операционного материала (145 наблюдений, из них – 59 случаев резекций желудка и 86 гастрэктомий) из архива патологоанатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница Калининградской области» за период с 2016 по 2018 г. Морфологические изменения в желудке пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований, были сопоставлены с данными исследований гастробиоптатов. При изучении эндоскопического материала выявлена высокая частота карцином желудка, а также – фоновых и предопухолевых процессов. У значительной доли оперированных пациентов рак желудка диагностирован на III–IV стадиях болезни, тогда как число случаев выявленного раннего рака характеризовалось относительно низкими показателями. При анализе результатов морфологического исследования операционного материала установили, что оценка предраковых и фоновых процессов выполнена лишь в единичных случаях (15,2%). В связи с этим для ранней диагностики карцином желудка представляется необходимым более широкое практическое внедрение патоморфологической оценки фоновых и предопухолевых состояний как при исследовании гастробиопсий, так и, особенно, при морфологическом исследовании более информативного объема операционного материала при раке желудка. Это сделает возможным более детальное изучение морфогенеза и этапов канцерогенеза при развитии рака желудка, а также будет способствовать улучшению профилактики и ранней диагностики заболевания.

Ключевые слова: рак желудка, предопухолевые процессы, морфологическая диагностика.

INVESTIGATION OF STRUCTURE OF PRECANCEROUS PROCESSES AND CARCINOMA OF THE STOMACH OF PATIENTS IN THE KALININGRAD REGION

Shushval M.S.^{1,2}, Volkova L.V.¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, e-mail: football.shusha23@mail.ru;

²Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, e-mail: volkova-lr@rambler.ru

Retrospective study of gastric biopsy (513 specimens) and surgical material (stomach resections – 59, gastrectomy specimens - 86) from the archive of Pathology Department of the Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region for the period 2016-2018 years. Morphological changes in the stomach of patients with diagnosis of malignant tumors after surgical operations were compared with the results of gastric biopsy investigations. The high rate of gastric carcinomas, background and precancerous processes in the stomach was revealed in endoscopic biopsy materials. Carcinoma of the stomach was diagnosed at III-IV stage of disease in significant proportion of operated patients, but the number of cases of early cancer was characterized by relatively low rates. The results of the morphological study of surgical material showed that precancerous and background processes were described only in some cases (15.2%). Thereby for early diagnosis of carcinoma of the stomach it is necessary the more widespread pathomorphological verification of background and precancerous conditions in gastric biopsies and especially in the more informative volume of surgical operation specimens of gastric cancer. The studies will allow to receive more detail information about morphogenesis and carcinogenesis stages in the development of gastric cancer, to improve the prophylaxis and early diagnostics of carcinoma of the stomach.

Keywords: stomach cancer, precancerous processes, morphological diagnostics.

В России рак желудка является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей и занимает третье место по количеству летальных исходов от

раковых заболеваний, что соответствует общемировым показателям. Так, например, по последним данным, в Восточной Азии заболеваемость раком желудка составляет 24,2 на 100 000 тыс. населения [1; 2]. Несмотря на то что в течение последних 30 лет заболеваемость раком желудка в большинстве развитых стран снижается, общее число ежегодно регистрируемых случаев рака желудка составляет 1 млн, при этом наблюдается более 700 тыс. смертей от данной патологии [3-5]. По прогнозам ведущих специалистов, к концу XXI века злокачественные новообразования органов желудочно-кишечного тракта, в том числе и рак желудка, выйдут на 1 место по заболеваемости и смертности в мире [6; 7].

Высокие показатели смертности и неудовлетворительные результаты лечения подтверждают, что диагностика рака желудка имеет место на поздних стадиях (III–IV клинические стадии), когда наблюдается прорастание опухоли в серозную оболочку желудка и в прилежащие органы, метастазирование в региональные лимфатические узлы и во внутренние органы. Одним из основных методов лечения рака желудка в настоящее время является оперативное лечение (гастрэктомия). В последнее время большое внимание уделяется малоинвазивной хирургии, а именно – лапароскопической гастрэктомии, при которой необходимо выполнять адекватную лимфодиссекцию и которая, вероятнее всего, может стать при определённых условиях заменой открытой хирургии [2].

Высокие показатели выживаемости при раке желудка в Японии обусловлены массовой диспансеризацией и ранней диагностикой как рака желудка, так и предраковых процессов, которым придаётся очень большое значение. Качество ранней диагностики карцином желудка в значительной мере зависит от морфологических исследований гистобиоптатов и материалов эндоскопических резекций слизистой оболочки [8; 9]. При выявлении в исследуемом материале опухолевого процесса выполняются органосохраняющие операции, позволяющие избежать радикальной операции. На сегодняшний день они наиболее оправданы в случаях ранней диагностики предраковых процессов и раннего рака желудка. Данные операции включают резекцию патологического очага единым блоком. Такой подход помогает улучшить прогноз, избежать химиотерапии и инвалидизации больных. Япония занимает I место по выживаемости данной группы больных – 53%, тогда как в других странах этот показатель не превышает 15–20%. В России доля рака желудка, выявленного на IV стадии заболевания, составляет 39,3%, на ранних стадиях – 29,6% от всех зарегистрированных случаев, показатели смертности на первом году после постановки диагноза достигают 48,9% [10].

В настоящее время число случаев рака желудка, диагностированного на ранних стадиях, увеличивается [1]. Известно, что имеются региональные различия по распространённости и клинко-морфологическим особенностям рака желудка. Помимо

этого, аденокарциномы желудка традиционно делятся на два гистологических подтипа. Согласно классификации Laurén первый тип карциномы - это кишечный, второй – диффузный. В последние годы с помощью молекулярно-генетических методов получены данные, позволившие предложить новые классификации, учитывающие изменения генома опухолевых клеток. Установили, что рак желудка кишечного и диффузного типа отличаются друг от друга на молекулярном уровне, наиболее разнообразный молекулярный профиль имеет кишечный тип аденокарцином по сравнению с диффузным. В настоящее время проводятся исследования по типированию аденокарцином желудка на наличие маркеров вируса Эпштейна-Барр (EBV), микросателлитной нестабильности (MSI) и других генетических изменений. Очевидно, что лечение и прогноз аденокарцином желудка должны учитывать гетерогенность этих опухолей по патоморфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим особенностям. В настоящее время в клинической практике используется определение иммуногистохимической экспрессии и амплификации гена HER2/neu в опухолевых клетках при назначении таргетной терапии пациентам с раком желудка. Вероятно, что при развитии опухолей желудка, отличающихся по морфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим характеристикам, имеют место различные фоновые и предраковые изменения. В связи с этим актуальной и своевременной задачей является анализ как нозологической структуры, гистологических подтипов карцином, так и патоморфологических характеристик предопухолевых изменений, дисплазий и неоплазий в слизистой оболочке желудка.

Целью данной работы является клинико-морфологическая характеристика предопухолевых процессов и карцином желудка по биопсийному и операционному материалу в Калининградской области за период 2016–2018 гг.

Материалы и методы исследования: проведено ретроспективное исследование биопсийного и операционного материала по данным архива патологоанатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница Калининградской области» за период с 2016 по 2018 г. Операционный материал фиксировали 10% раствором формалина, парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, при необходимости – альциановым синим и по Романовскому-Гимзе, реактивом Шиффа в сочетании с альциановым синим, а также – по Маллори и пикрофуксином по Ван Гизону. Морфологическая оценка исследованного материала проведена согласно рекомендациям ВОЗ (2010) и на основе Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA, 2008 г.). Статистическая оценка данных проведена с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследованы материалы 513 гастробиопсий пациентов Калининградской области за период 2016–2018 гг. (рисунок 1). Среди них выявлено 68 случаев карцином (13,3%). При этом в 133 случаях (25,9%) обнаружены метапластические и диспластические процессы в слизистой оболочке желудка. Кишечная метаплазия выявлена у 86 пациентов (16,8%), значительная часть случаев метаплазии выявлена на фоне хронического гастрита – у 41 пациента (47,8%), хронического атрофического гастрита – у 27 больных (31,4%) и, в меньшей степени, в покровно-ямочном эпителии желудка – у 10 пациентов (11,6%).

При исследовании гастробиоптатов 47 больных (9,2%) были выявлены диспластические изменения различной степени, которые чаще всего встречались у пациентов на фоне хронического гастрита – 21 случай (44,7%), хронического атрофического гастрита – 11 наблюдений (23,4%) и в тубуло-виллёзных аденомах желудка, преимущественно в их поверхностных отделах – 8 случаев (17,1%). Среди выявленных диспластических изменений преобладала дисплазия высокой степени – у 40 больных (85,2%), доля дисплазии низкой степени составила 14,8% - 7 случаев (рисунок 2).

Таким образом, в структуре исследованных биоптатов доля верифицированных предопухолевых и неопластических процессов была значительной и составила 248 случаев (48,3%). Полученные данные свидетельствуют о том, что при исследовании ограниченного объёма материала гастробиоптатов возможно не только диагностировать злокачественные опухоли, но и достоверно верифицировать фоновые и предраковые процессы в желудке. Данное исследование является необходимым и достаточно информативным для проведения первичной диагностики как острых, так и хронических заболеваний желудка, фоновых, предраковых процессов и карцином.

В связи с этим актуальной и необходимой задачей является анализ нозологической структуры и патоморфологических характеристик предопухолевых и опухолевых изменений на значительно большем объёме материала, полученного при операциях, проведённых по поводу карцином желудка в Калининградской области. Исследованная выборка включала 145 пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований желудка, из них число резекций желудка составило 59 случаев (40,7%), гастрэктомий – 86 (59,3%). В изученной группе больных преобладали мужчины – 88 человек (60,7%), число женщин составило 57 (39,3%). Возраст пациентов варьировал от 55 до 70 лет. Распределение злокачественных новообразований по локализации в различных отделах желудка характеризовалось следующими показателями: 1) кардиальный отдел – 14,5%; 2) тело желудка – 49,7%; 3) антральный отдел – 20%; 4) пилорический отдел – 15,8%. Среди всех выявленных злокачественных новообразований желудка основную долю составили аденокарциномы (77,9%).



Рис. 1. Распределение предраковых процессов и карцином в слизистой оболочке желудка по данным гастробиоптатов



Рис. 2. Соотношение степеней дисплазий, выявленных при исследовании

В структуре аденогенных карцином желудка (113 наблюдений) преобладали низкодифференцированные аденокарциномы G3 - 56 случаев (49,6%), количество умеренно дифференцированных (G2) и высокодифференцированных опухолей (G1) составило 29 (25,7%) и 28 (24,8%) соответственно (рисунок 3). При гистологическом исследовании карцином желудка выявлены очаги слизееобразования – 21 случай (18,6%), фокусы некрозов – в 14 опухолях (12,4%), изъязвления – в 44 случаях (39,9%). При оценке количества аденокарцином в соответствии с глубиной прорастания в стенку желудка (TNV – атлас, 2017 г.) получены следующие показатели: 1) в подслизистую основу – 7 (6,2%, pT1b); 2) в мышечную оболочку – 36 (31,9%, pT2); 3) в субсерозный слой – 17 (15,0%, pT3); 4) за серозную оболочку – 53 (46,9%, pT4a). В 5 случаях (4,4%, pT4b) выявлено прорастание карциномы желудка в пищевод, в 2 наблюдениях (1,8%, pT4b) – в кишечник (рисунок 4).

Одним из наиболее важных морфологических критериев при морфологическом исследовании карцином желудка является оценка опухолевого роста по отношению к нервной ткани. Данный показатель определяет агрессивность опухолевого процесса и влияет на дальнейший прогноз. В исследованной группе аденокарцином желудка выявлено 29 случаев (25,7%) с признаками периневрального и интраневрального роста, преимущественно встречавшегося в низкодифференцированных опухолях. Состояние лимфогенного и кровеносного коллекторов является важным прогностическим показателем при злокачественном росте. В 26 наблюдениях (23,0%), чаще всего при аденокарциномах высокой степени злокачественности, выявлены раковые эмболы в просветах лимфатических

и кровеносных сосудов различного калибра.

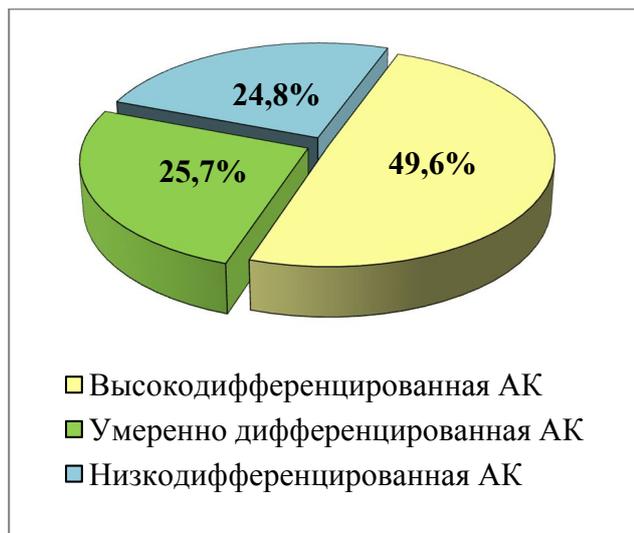


Рис. 3. Соотношение степеней дифференцировки аденокарцином (АК) желудка в операционном материале

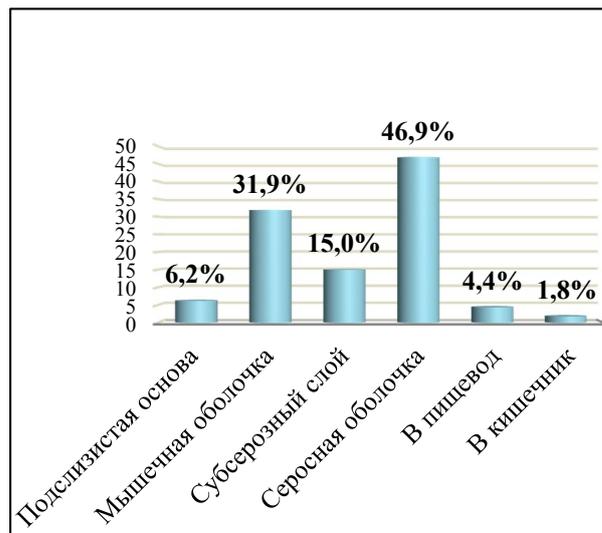


Рис. 4. Уровень инвазии аденокарцином желудка с прорастанием в окружающие ткани и органы в операционном материале

При оценке показателей лимфогенного метастазирования аденокарцином желудка выявили следующие показатели: 1) 60 опухолей (53,1%) метастазировали в лимфатические узлы малой кривизны желудка; 2) в 50 случаях (44,25%) выявлены метастазы в лимфатические узлы большой кривизны, а в 2 наблюдениях (1,8%) в лимфатических узлах имели место саркоидные изменения.

Важными характеристиками неопластического процесса являются оценка фоновых и предопухолевых процессов. Тем не менее в исследованной группе оперированных пациентов со злокачественными новообразованиями желудка (145 больных) в патологоанатомических заключениях соответствующие морфологические изменения (хронический гастрит, тонко- и толстокишечная метаплазия, тубуло-виллезные аденомы с дисплазией III степени) были описаны только в 15,2% случаев. Полученные данные указывают на необходимость морфологической диагностики по операционному материалу не только гистотипа, степени злокачественности и значимых прогностических характеристик карцином желудка, но и в каждом индивидуальном случае – выявления фоновых и предопухолевых процессов в желудке. Данная ценная клиническая информация будет способствовать углублению наших знаний о морфогенезе аденокарцином желудка, пониманию этапов канцерогенеза гетерогенных по генетическим и морфологическим характеристикам эпителиальных неоплазий желудка.

Выводы

1. При исследовании гастробиоптатов желудка установили, что в изученном материале в 48,3% случаев диагностированы предопухолевые процессы и карциномы желудка. В структуре предопухолевых состояний эпителия желудка кишечная метаплазия была диагностирована в 1,8 раза чаще, чем диспластические изменения. Диспластические процессы, выявленные в меньшем количестве наблюдений, включали преимущественно дисплазию высокой степени; доля дисплазии низкой степени была ниже более чем в 5,7 раза. Ограниченный объем материала гастробиоптатов позволяет на первичном этапе диагностики достоверно верифицировать как злокачественные опухоли желудка, так и диспластические процессы, являющиеся этапом морфогенеза в развитии рака желудка.

2. В структуре операционного материала количество гастрэктомий превышало число резекций желудка. Среди оперированных по поводу рака желудка пациентов преобладали мужчины в возрасте от 55 до 70 лет, что соответствует данным литературы в России и зарубежных странах. Наиболее частая локализация карцином – это тело желудка, антральный и пилорический отделы. В структуре аденокарцином желудка значительную долю составили опухоли высокой степени злокачественности, количество умеренно дифференцированных и высокодифференцированных опухолей было ниже в 1,8 и 2 раза соответственно. Чаще всего в исследованном материале имела место инвазия за серозную оболочку, более чем у 75% оперированных пациентов выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы. Прогностически неблагоприятные морфологические признаки - периневральный рост опухоли и наличие опухолевых клеток в просвете лимфатических сосудов, выявлены у 20% и 18% больных соответственно.

3. У значительной доли пациентов рак желудка диагностирован на III–IV стадиях болезни, тогда как число случаев раннего рака характеризовалось относительно низкими показателями. Это свидетельствует о необходимости своевременной диагностики рака и предраковых заболеваний желудка, об актуальности более широкого применения эндоскопического обследования и видеогастроскопии, тщательного морфологического исследования биопсийного материала для выявления предопухолевых процессов с использованием современных иммуногистохимических методов.

4. Фоновые и предопухолевые процессы при карциномах желудка в исследованном операционном материале охарактеризованы в небольшом числе патоморфологических заключений по сравнению с материалом гастробиопсий. В связи с этим для адекватной оценки особенностей предраковых процессов и карцином желудка представляется необходимым более широкое практическое внедрение патоморфологической оценки фоновых и предопухолевых состояний при исследовании более информативного объема

операционного материала. Это сделает возможным детальное изучение морфогенеза и этапов канцерогенеза при развитии рака желудка, будет способствовать улучшению профилактики, ранней диагностики заболевания, выбору адекватного лечения и правильной оценке прогноза дальнейшего течения заболевания.

Список литературы

1. Park Ji-Ho., Jeong Sang-Ho., Lee Young-Joon, Comparison of long-term oncologic outcomes of laparoscopic gastrectomy and open gastrectomy for advanced gastric cancer: A retrospective cohort study. *Korean Journal of Clinical Oncology*. 2018. Vol. 1. P. 21-29.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015. no.136. P. E359-E386.
3. Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Хряпенов А.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // *Сибирский онкологический журнал*. 2015. № 5. С. 95–101.
4. Михалева Л.М., Бирюков А.Е. Морфологические и иммуногистохимические особенности тяжелой дисплазии и раннего рака желудка // *Архив патологии*. 2017. № 4. С. 22-28.
5. Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // *Вестник Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук*. 2009. Т. 20. № 3. С. 52-90.
6. Афанасьев С.Г., Августиневич А.В., Тузиков С. А. Результаты комбинированных операций при местно-распространенном раке желудка // *Журнал им. П.А. Герцена*. 2013. № 2. С. 12-15.
7. Машкин А.М., Шаназаров Н.А., Сагандыков Ж.К., Преферансов А.Б. Современные возможности ранней диагностики рака желудка // *Медицинская наука и образование Урала*. 2014. № 3. С. 112-116.
8. Shushval M.S., Volkova L.V., Pyletskaya E. Precancerous lesions and carcinoma of the stomach in endoscopic in endoscopic submucosal dissection specimens. *Virchows Archiv*. 2018. Vol. 473. Suppl.1. P. 235.
9. Шушвал М.С., Волкова Л.В. Клинико-морфологическая характеристика патологии желудка по материалу гастробиоптатов в Калининградской области // *Морфологические науки – фундаментальная основа медицины: материалы I Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых (Новосибирск, 14 декабря 2017 г.)*. Новосибирск: Издательство Новосибирского государственного медицинского университета, 2017. С. 262-263.

10. Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Плахов Р.В. Алгоритм клинико-морфологической диагностики раннего рака желудка // Клиническая и экспериментальная морфология. 2015. № 1. С.19-23.