

ОСНОВНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ РАКА ЖЕЛУДКА В СВЯЗИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

Член-корреспондент РАМН АНИЧКОВ Н. М., ДАНИЛОВА И. А.

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И. И. Мечникова»,
Санкт-Петербург

Аничков Н. М., Данилова И. А. Основные морфологические формы рака желудка в связи с показателями их прогностической оценки // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 4. С. 27–30. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский пр., 47

Авторы провели комбинированное клинико-патологическое исследование 694 наблюдений желудочной карциномы. Подтверждена версия о том, что рост опухолей желудка зависит от биологических особенностей, авторы продемонстрировали рациональность распознавания рака желудка смешанной формы в дополнение к кишечной и диффузной форме. Предоставлены клинические, патологические и прогностические параметры этих форм, что имеет значение в классификации.

Anichkov N. M., Danilova I. A. Gastric carcinoma major morphological types and their prognostic parameters // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 4. P. 27–30. I. I. Mechnikov State Academy of Medicine, St. Petersburg, 195067.

The authors performed a combined clinical and pathological investigation of 694 cases of gastric carcinoma. They confirmed the opinion on gastric tumor growth variable biological peculiarities; demonstrated the rationality of distinguishing of gastric cancer mixed form in addition to colonic and diffuse forms; gave a number of clinical, pathological and prognostic parameters of the mentioned forms that have classification significance.

Рак желудка (РЖ) остается одной из ведущих проблем клинической онкологии по ряду неблагоприятных медико-демографических показателей. В их числе:

- 30–40-кратное превышение средней заболеваемости на эндемических территориях с ежегодным мировым приростом до 1 млн пациентов;
- ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости (по Северо-Западному федеральному округу второе место – у мужчин, четвертое – у женщин);
- поздняя первичная диагностика на стадии внутри- и внеорганный прогрессии (до 80% случаев);
- неудовлетворительная послеоперационная выживаемость;
- высокая смертность (в РФ второе место – у мужчин, третье – у женщин).

В то же время отсутствуют государственные скрининговые программы с ранним эндоскопическим выявлением начальных форм опухоли, которые создали бы реальные перспективы повышения сроков пятилетней послеоперационной выживаемости. Проблема имеет и конкретное прикладное выражение: в операционном материале российских стационаров РЖ представлен преимущественно прогрессирующими формами.

При этом основными показателями прогноза для этой опухоли были и остаются критерии TNM-классификации. Эти критерии основываются на разных параметрах опухолевой прогрессии, однако без учета конкретной гистологической формы опухоли. Очевидное пренебрежение гистологическими и молекулярно-биологическими особенностями РЖ, при кажущейся простоте его морфологической верификации, на наш взгляд, имеет как объективные, так и субъективные причины. Среди них и ряд органоспецифических особенностей желудка:

- сложный клеточный состав выстилки органа, опережаемый его многочисленными функциями;
- своеобразие клеточного обновления, отличающееся от других отделов желудочно-кишечного тракта (например, тип апоптоза в желудке отличается от «кишечной модели» апоптоза);
- частота возникновения, быстрое развитие и качественно-количественное разнообразие фоновых атрофических и метапластических процессов в слизистой оболочке желудка дополняются высоким риском опухолевой трансформации.

Следует отметить, что современные стандарты госпитального клинико-морфологического исследования не предусматривают единого методического подхода к определению гистологической формы (ГФ) РЖ. Понятно, что это не исключает субъективной трактовки морфологических картин в хирургическом

материале. Между тем еще в 1965 г. P. Laugen предложил принцип групповой оценки ГФ РЖ и показал корреляцию такой оценки с показателями прогноза. Он выделил две основные формы: кишечную и диффузную (соответственно КРЖ и ДРЖ).

Проблема значимости гистологической верификации как критерия прогностической оценки РЖ не потеряла актуальности и в наши дни. Это отчасти подтверждается неоднозначностью оценки РЖ по классификации ВОЗ последнего пересмотра от 2000 г. Укажем на наиболее важные недостатки этой классификации:

- неточность морфологического определения РЖ как «злокачественной эпителиальной опухоли слизистой оболочки с железистой дифференцировкой» (и это при наличии солидных, анапластических, скirrosных, т. е. «не железистых» форм опухолевой дифференцировки);
- морфологическая рубрикация ГФ РЖ по формальным описательным признакам, исключающим возможность групповой и индивидуальной прогностической оценки;
- множественность принципов, нередко дублирующих друг друга и не удобных в диагностической работе (например, оценка опухоли по уровню и направлению как тканевой, так и цитологической дифференцировки; оценка по ряду сходных морфофункциональных особенностей);
- объединение типичных для РЖ сочетанных направлений клеточной и тканевой дифференцировки в «неклассифицируемый» тип (своего рода, «черный ящик» с безликим биологическим поведением и прогнозом). Такое положение инициирует разработку дополнительных гистологических рубрикаций РЖ, основанных на разных принципах построения; это сильно затрудняет сбор и обмен информацией, а также статистический учет форм РЖ.

Проблема классификационной морфологической оценки ГФ РЖ выходит за рамки какого-то региона и имеет международный масштаб. Данные нашего исследования 13 162 случаев РЖ из базы Ракового регистра Санкт-Петербурга за 1994–2005 гг. (совм. с В. М. Мерабишвили) свидетельствуют о подавляющей (в 82% случаев) частоте регистрации РЖ без указания ГФ. Есть даже пункт в виде РЖ «без дополнительной характеристики». Из всего вышесказанного ясно, что учет ГФ РЖ со всеми особенностями роста и дифференцировки абсолютно необходим не только для надежной диагностики, но и для прогнозирования и достоверной статистической суммации. Но для этого нужен унифицированный подход к морфологической оценке указанных форм.

Цель данной работы – разработка и предложение такого подхода. Для этого было проведено сравни-

тельное изучение клинико-морфологических, молекулярно-биологических и прогностических показателей как основных форм РЖ, так и «неклассифицируемой» его формы (как сказано в классификации ВОЗ от 2000 г.).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКИ

Всего нами изучено 694 операционных наблюдения РЖ из архива нашей больницы и из базы данных Ракового регистра за 1994–2005 гг. Было осуществлено широкое морфологическое исследование материала (центральные и боковые отделы, а также зоны прогрессии опухоли, фоновые изменения, края резекции, лимфатические узлы). Применялось комплексное использование обзорных и специальных гистологических, гистохимических и иммуногистохимических (ИГХ) методов. В частности, оценивались следующие показатели опухолевого потенциала паренхимы и стромы РЖ:

- пролиферативная активность эпителиоцитов (Ki67, PCNA, p16, p21) и апоптоз (p53, Bcl-2);
- активность фермента циклооксигеназы второго типа (COX-2), участника метаболизма простагландинов и промотора канцерогенеза;
- морфогенетические и топографические особенности десмопластики и клеточных стромальных реакций (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD56, CD68) на разных этапах прогрессии опухоли;
- динамика процессов синтеза и деградации коллагена с оценкой метаболизма протеинов внеклеточного матрикса – матриксных металлопротеиназ-2 и -9 (MMP-2, MMP-9).

Нами были выделены три основные гистологические формы РЖ: кишечная (КРЖ), диффузная (ДРЖ) и смешанная (СРЖ). КРЖ была найдена в 292 наблюдениях (42%), СРЖ – в 250 (36%) и ДРЖ – в 152 (22%). Были изучены групповые клинико-морфологические и прогностические особенности каждой формы, определявшиеся по данным Ракового регистра (методика Каплан-Мейера) сроками индивидуальной средней и пятилетней послеоперационной выживаемости пациентов. Статистическую обработку фактического материала проводили с использованием пакета прикладных компьютерных программ (Statgraphics Centurion XV).

Таким образом, новый технологический подход в этой работе выражался, во-первых, в проведении сравнительного и комплексного клинико-морфологического исследования на большом материале патоморфологических архивов и статистическом материале Ракового регистра, во-вторых, в использовании ряда конкретных методик, которые, судя по литературе, в отношении РЖ пока не применялись.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основой для группового распределения наблюдений РЖ на указанные три ГФ послужили особенности строения опухолевой паренхимы.

Так, для паренхимы рака кишечного типа были характерны ($p < 0,05$):

- железистый тип дифференцировки с разнообразием строения и уровня дифференцировки раковых структур (подчас с формированием сосочков и фигур цистаденопапилломы);
- цитологические особенности поляризованного, как правило, темноклеточного метапластического эпителия кишечного типа с высокой митотической активностью и незначительной экспрессией онкобелков-ингибиторов апоптоза;
- устойчивая морфофункциональная активность с регулярным слизеобразованием в просветы раковых желез и варьирующим составом продукта этих желез;
- преобладание экспансивного типа инвазии в виде единого опухолевого «фронта» и четкого ограничения от окружающей неопухолевой ткани.

Паренхиме рака диффузного типа были присущи ($p < 0,05$):

- выраженное «упрощение» тканевого состава, нередко требовавшее подтверждения эпителиального гистогенеза опухоли, а в ряде случаев формирование мелких низкодифференцированных раковых желез;
- анаплазия раковой паренхимы и цитологическое разнообразие ее элементов в пределах одной опухоли с формированием гистиоцитоподобных, лимфоцитоподобных, перстневидно-клеточных и других вариантов;
- низкая пролиферативная активность в сочетании с высокой экспрессией онкобелков-ингибиторов апоптоза;
- нерегулярная продукция внутриклеточной и/или стромальной слизи различного гистохимического состава;
- инфильтративный агрессивный тип инвазии с ранним субтотальным поражением стенки желудка.

Что же касается выделенной нами смешанной формы РЖ, то здесь имело место постоянное сочетание структур КРЖ и ДРЖ в различных количественных и топографических соотношениях в пределах не только одного наблюдения, но даже одного поля зрения.

Все три выделенные основные ГФ РЖ характеризовались, с одной стороны, некоторыми общими сходными признаками паренхиматозно-стромальных взаимоотношений, а с другой – межгрупповыми различиями.

К числу сходных признаков мы отнесли:

- четкую корреляцию направления гистологической дифференцировки паренхиматозного компонента опухоли с характером прогрессии;
- стадийность образования коллагеновых волокон стромы (первичный внеклеточный аргирофильный матрикс – коллагенизированный матрикс – последующая дезорганизация этого матрикса);
- «мозаичность» неостромогенеза на разных этапах опухолевой прогрессии.

Выяснилось, что формы КРЖ, в отличие от ДРЖ, характеризуются:

- умеренно- или слабовыраженным стромогенезом и крайне редким наличием скirrosных вариантов роста;
- особым перигландулярным (при ДРЖ – перипеллюлярным) типом формирования соединительнотканного матрикса.

Особенности стромогенеза при СРЖ выражались в сочетанном перигландулярном и перипеллюлярном типе оплетения, ритмично сопровождающем паренхиматозные структуры.

Таким образом, изученные нами морфогенетические, топографические, качественно-количественные особенности строобразования при РЖ устойчиво коррелировали с тканевыми формообразовательными процессами и стадиями прогрессии опухоли. Это подтверждает взгляды на направленную (соподчиненную) индукцию формирования внеклеточного матрикса в раковой опухоли.

Кроме того, мы выявили морфологические признаки формирования и дегградации внеклеточного матрикса на разных этапах прогрессии РЖ. Так, при КРЖ была отмечена выраженная иммунопозитивная реакция к обеим матриксным металлопротеиназам: до 73,08% опухолевых клеток с умеренной или высокой экспрессией ММР-2 и до 54,55% – ММР-9. Сопоставимые показатели, возможно обусловленные ферментативной активностью «кишечного компонента» опухоли, характеризуют СРЖ: до 60% опухолевых эпителиоцитов с умеренно высокими показателями экспрессии ММР-2 и до 70% – ММР-9. Что касается ДРЖ, то эта форма отличалась меньшими показателями: умеренной экспрессией ММР-2 обладали всего 34,62% раковых клеток, а ММР-9 – только 4,34%. Такие результаты свидетельствуют о преобладающих при КРЖ и СРЖ процессах параллельной и/или последовательной дезорганизации новообразованного коллагена над процессами его синтеза. При ДРЖ, наоборот, отмечено активное новообразование коллагена, превосходившее его дегградацию. Таким образом, при этой форме наблюдалось постоянство и выраженность десмопластической реакции, служившей дополнительным характерным признаком указанной формы рака на всех этапах инвазивного роста.

Изучая экспрессию маркера СОХ-2, мы учитывали морфологическую форму рака, а также зону опухолевого узла. При КРЖ отмечены: умеренные показатели СОХ-2 в зонах поверхностной опухолевой инвазии и отчетливо низкие показатели в зонах глубокого инвазивного роста (соответственно 31% и 3,6% опухолевых клеток). Напротив, ДРЖ характеризовался более низкими показателями в поверхностных зонах и более высокими, по сравнению с КРЖ, показателями экспрессии СОХ-2, постоянно определявшимися на разных уровнях инвазии (18,5% опухолевых клеток).

Оказалось, что характерные особенности стромы при основных ГФ РЖ дополняются своеобразием клеток реактивного стромального инфильтрата. КРЖ, как правило, инициировал количественно и качественно разнообразную реакцию свободных клеток стромы, в том числе редчайшую реактивную (CD68+) гигантоклеточную трансформацию, наблюдения которой, по данным литературы, не превышают 10. Здесь преобладала интра- и/или перитуморозная (ограничительная) реактивная инфильтрация. Это контрастировало со скудной и менее разнообразной, лимфо-макрофагальной, реакцией при ДРЖ, имевшей к тому же только интратуморозную локализацию.

Показатели, имеющие прогностическое значение, определялись с учетом морфологической формы опухоли и избранных нами критериев отбора по

клиническим данным: отсутствие адьювантной терапии, радикальный характер операции (отсутствие элементов опухоли в краях резекции), морфологически подтвержденная стадия роста опухоли (Т2-3), продолжительность жизни после операции не менее 2 мес.

Пациенты с опухолями, идентичными по глубине инвазии, но разными по морфологической форме, имели отличавшиеся показатели средней и пятилетней выживаемости. Эти показатели в убывающем порядке выглядели так: при КРЖ соответственно 5,33 года и 51,48%, при ДРЖ – 3,08 года и 39,80%, при СРЖ – 1,83 года и 24,50%. Аналогичное распределение параметров вскрылось при сравнительном исследовании по методу Каплан-Мейера послеоперационной выживаемости лиц с различными морфологическими формами РЖ.

Таким образом, полученные нами данные подтвердили представления о биологических особенностях опухолевого роста в желудке, где варибельность скорее правило, чем исключение; доказали рациональность выделения не только кишечной и диффузной, но и смешанной ГФ РЖ; дали клинико-морфологические и прогностические показатели указанных форм, имеющие классификационное значение.

Выражаем благодарность за техническую помощь и предоставление части материала профессорам В. М. Мерабшвили, К. М. Пожарисскому, И. М. Кветному.