

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОТДЕЛОВ КАРЦИНОМ ЖЕЛУДКА

М.С. ШУШВАЛ^{***}, Л.В. ВОЛКОВА^{**}, Л.М. НЫЖНИК^{*}, А.А. МУСАТОВ^{**}

** Областная клиническая больница Калининградской области,
ул. Клиническая, д. 74, г. Калининград, 236016, Россия*

*** ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»,
ул. Александра Невского, д. 14, г. Калининград, 236041, Россия, e-mail: football.shusha23@mail.ru*

Аннотация. *Целью работы* было исследование клиничко-морфологических особенностей рака желудка у 49 пациентов, оперированных в 2019 г. в Областной клинической больнице Калининградской области. Операционный материал после гастрэктомий и резекций желудка изучен в соответствии со стандартными протоколами. С помощью разработанного алгоритма полуколичественной оценки ряда морфологических параметров, характеризующих гистоархитектонику и цитоархитектонику паренхимы и стромы, исследованы морфологические особенности центральных и периферических отделов опухоли. Установили, что в большинстве случаев рак желудка диагностирован на поздних стадиях развития болезни, что указывает на высокую актуальность практического внедрения методов ранней диагностики. Морфометрическое исследование митотической активности, количества ядрышек, гиперхромии ядра продемонстрировало, что данные параметры в центральных отделах опухоли достоверно превышали показатели на периферии. **Результаты и их обсуждение.** Результаты указывают на морфологическую гетерогенность аденокарцином желудка, что необходимо учитывать при оценке степени злокачественности опухоли. **Выводы.** Предлагаемый алгоритм изучения параметров гистоархитектоники и цитоархитектоники рака желудка может быть применен для оценки различных этапов развития опухоли на операционном материале и при исследовании гастробиопсий, позволяет объективизировать данные морфологических исследований при оценке неопластических процессов.

Ключевые слова: рак желудка, клиничко-морфологическое исследование, гистологические и цитологические характеристики.

STUDY OF PECULIARITIES OF STRUCTURE OF CENTRAL AND PERIPHERAL AREAS OF STOMACH CARCINOMAS

M.S. SHUSHVAL^{***}, L.V. VOLKOVA^{**}, L.M. NYZHNIK^{*}, A.A. MUSATOV^{**}

** Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Klinicheskaya Str., 74, Kaliningrad, 236035, Russia*

*** Immanuel Kant Baltic Federal University, A. Nevsky Str., 14, Kaliningrad, 236041, Russia,
e-mail: football.shusha23@mail.ru*

Abstract. The aim of the study was to investigate clinical and morphological peculiarities of stomach cancer in 49 patients which were operated in 2019 in the "Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region". Surgical material after gastrectomy and gastric resections was studied according to standard protocols. Using the worked out algorithm of semi-quantitative evaluation of the number of morphological parameters characterizing histo- and cytoarchitectonics of parenchyma and stroma the morphological peculiarities of central and peripheral parts of the tumor were investigated. It was found out that in the majority of cases the stomach cancer was diagnosed at the late stages of the disease, the facts indicate great importance of practical introduction of early diagnostics methods. Morphometric study of mitotic activity, number of nuclei, nucleus hyperchromia showed that these parameters in the central parts of the tumor reliably exceeded those at the periphery. The results indicate to morphological heterogeneity of stomach adenocarcinomas, the fact should be taken into account when assessing the grading of the tumor. The proposed algorithm of studying the parameters of histo- and cytoarchitectonics of stomach cancer can be used to evaluate different stages of tumor development on operating material and gastrobiopsies, allows to objectify the data of morphological studies during evaluation of neoplastic processes.

Keywords: stomach cancer, clinical and morphological research, histological and cytological characteristics.

Актуальность. В современном мире одной из глобальных проблем является своевременная диагностика и лечение онкологических заболеваний. Злокачественные новообразования являются одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире регистрируется более 10 млн. новых случаев онкопатологии, с каждым годом это число растет, а показатели смертности скоро будут занимать первые места [2]. Сегодня перед здравоохранением стоит трудная задача по противодей-

ствию данной общемировой тенденции. *Рак желудка* (РЖ) входит в группу самых распространенных злокачественных новообразований, а за последние два десятилетия увеличение его частоты до 3-х раз превышает показатели по другим онкологическим заболеваниям. Согласно последним данным во всем мире регистрируются более 1 млн. новых зарегистрированных случаев рака желудка, а смертность от данной патологии превышает 70%. Наиболее высокая частота рака желудка наблюдается в Японии, России, Китае, Корее, Чили [4]. В России в 2014 г. распространенность РЖ на 100 000 населения составляла 95,2 случая. В Японии выживаемость при РЖ составляет 50%, что обусловлено массовой диспансеризацией и скрининговыми программами, при этом активно выявляются случаи интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести и раннего рака желудка, особое внимание уделяется фоновым и предраковым процессам [1, 7, 10]. Данный подход помогает не только предотвратить развитие инвазивной карциномы, но и значительно снизить смертность пациентов вследствие снижения риска лимфо- и гематогенного метастазирования, рецидива рака, а также обеспечивает возможность проведения органосохраняющей операции эндоскопическими методами [5]. В Японии разработаны и внедрены эффективные программы скрининга РЖ, в то время как в большинстве стран мира применяются рутинные методы диагностики РЖ, которые позволяют диагностировать его на более поздних стадиях болезни, при наличии прорастания в прилежащие мягкие ткани и внутренние органы, а также – регионарных и отдаленных метастазов.

Клиническое течение РЖ зависит от гистологического строения опухоли (кишечного и диффузного типов), степени ее злокачественности и клинико-морфологических параметров неопластического процесса. Наиболее агрессивным типом опухоли является диффузный тип РЖ, имеющий неблагоприятный прогноз. Течение и прогноз заболевания зависят от размера новообразования, уровня инвазии, степени дифференцировки опухоли, наличия признаков гематогенного и лимфогенного метастазирования, данные показатели являются важными критериями для отбора отдельных пациентов для эндоскопических операций [6, 8, 9]. Особенностью РЖ является наличие фоновых и предраковых процессов, ассоциированных с различными этапами канцерогенеза [7]. Для РЖ кишечного типа наиболее характерно наличие хеликобактерной инфекции, хронического гастрита и кишечной метаплазии, являющимися звеньями формирования интраэпителиальной неоплазии и раннего рака [3], для РЖ диффузного типа наличие данных процессов менее характерно.

Цель исследования – проведение морфологического исследования и выполнение сравнительной оценки параметров гисто- и цитоархитектоники центральных и периферических отделов РЖ для оценки степени гетерогенности опухоли по материалу гастрэктомий и резекций желудка у пациентов г. Калининграда, выполненных в 2019 г.

Материалы и методы исследования. Исследованная группа включала 49 пациентов с клиническим диагнозом рак желудка, госпитализированных в течение 2019 г. в ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» для выполнения гастрэктомий и резекций желудка, злокачественная эпителиальная опухоль желудка была выявлена при исследовании гастробиопсии. Для проведения морфологического исследования операционного материала использовали методику вырезки с учетом стандартных протоколов. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, при необходимости – альциановым синим и по Романовскому-Гимзе. Морфологическая оценка исследованного материала проведена согласно рекомендациям ВОЗ (2010) и на основе *Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA, 2008 г.)*. Для оценки гисто- и цитоархитектоники паренхимы и стромы центральных и периферических отделов опухоли разработали алгоритм полуквантитативной оценки ряда морфологических параметров в баллах от 0 до 3-х.

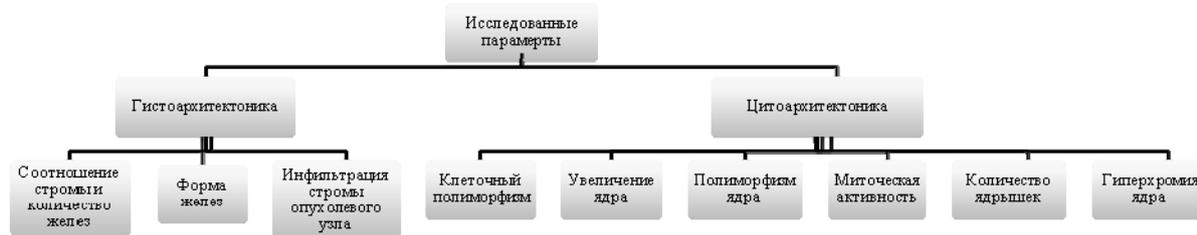


Рис. 1. Исследованные показатели гисто- и цитоархитектоники

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов прикладных статистических программ *Microsoft Excel 2010* и *IBM SPSS Statistics 23*.

Результаты и их обсуждение: В исследованной группе больных преобладали мужчины – 26 человек (53,1%), число женщин составило 23 (46,9%). Средний возраст пациентов варьировал от 64 до 69,5 лет. Распределение количества случаев РЖ по локализации в различных отделах желудка было следующим: 1) кардиальный отдел – 7 (14,3%); 2) тело желудка – 21 (42,9%); 3) антральный отдел – 14

(28,6%); 4) пилорический отдел – 5 (10,2%); поражение более одного отдела – 2 (4,1%). Основную долю всех опухолей составили *аденокарциномы* (АК) – 42 (85,7%), недифференцированные раки выявлены у 6 пациентов (12,2%), у одного больного диагностирован перстневидноклеточный рак (2,1%). В структуре выявленных АК желудка (42 случая) преобладали низкодифференцированные опухоли G3 – 20 (47,6%), умеренно дифференцированные АК G2 выявлены в 17 случаях (40,5%), высокодифференцированные опухоли (G1) – у 5 пациентов (11,9%). Метастазы в лимфатические узла малой и большой кривизны желудка, сальника были обнаружены преимущественно при умеренно и высокодифференцированных АК.

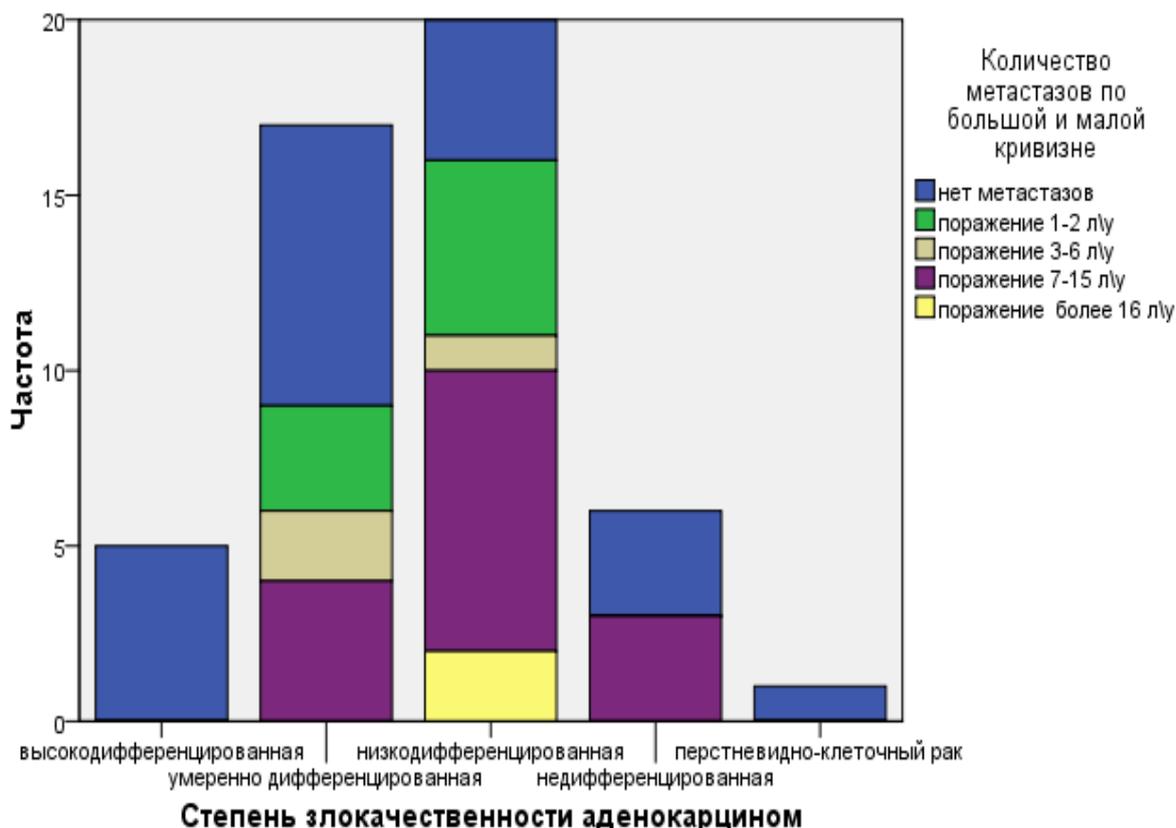


Рис. 2. Соотношения количества метастазов и степени дифференцировки аденокарцином желудка

При оценке уровня инвазии верифицированных опухолей в стенку желудка (TNM–атлас, 2017 г.) получены следующие показатели (число случаев/%): 1) рак *in situ*– 1/2,0% (pT_{is}); 2) инвазия опухоли в собственную или мышечную пластинку слизистой оболочки – 3 (6,1%, pT_{1a}), в подслизистую основу – 6/12,2% (pT_{1b}); 3) прорастание АК в мышечную оболочку – 10/20,4% (pT_2); 4) инвазия в субсерозный слой – 7/14,3 (pT_3); 4) прорастание АК за серозную оболочку – 20/40,8% (pT_{4a}), в капсулу селезенки и петлю тонкой кишки – 2/4,1 (pT_{4b}). При морфологической оценке исследованной группы были выявлены наиболее агрессивные типы карцином, а именно низкодифференцированные АК и недифференцированный рак, которые характеризовались наличием периваскулярного и пери- и интраневрального роста, распространением опухоли по слоям желудка на расстоянии 1 и 2 см от основного узла, что составило 4 (8,2%) и 3 случая, соответственно (6,1%). Особенностью 1 наблюдения перстневидноклеточного рака являлся экзофитный тип роста опухоли в форме полипа на выраженной сосудистой ножке без морфологических признаков инфильтрации в прилежащие слои стенки желудка.

На следующем этапе исследования выполнили сравнительную оценку центральных и периферических отделов опухолей. Для объективизации морфологических данных использован разработанный алгоритм (рис.1), проведена полуколичественная балльная оценка по возрастанию степени выраженности (0–3 балла) исследованных параметров гисто- и цитоархитектоники карцином желудка.

Результаты полуколичественной оценки показателей гисто- и циторхитектоники центрального и периферического отделов карцином желудка

Параметры	Группа n=49, M±m						
	Соотношение желез и стромы	Форма желез	Клеточный полиморфизм	Увеличение ядра	Митотическая активность	Количество ядрышек	Гиперхромия ядра
Центральные отделы опухоли	2,39±0,11	2,39±0,11	2,43±0,07	1,96±0,04	1,73±0,23*	1,43±0,07*	1,27±0,23*
Периферические отделы опухоли	2,37±0,13	2,37±0,13	2,31±0,19	1,84±0,16	1,33±0,17	1,1±0,1	1,0±0,04

Примечание: * – статистически значимые различия при сравнении параметров по Стьюденту в центральных и периферических отделах опухоли ($p<0,05$)

При полуколичественной оценке показателей гисто- и цитоархитектоники в центральных и периферических отделах карцином желудка получены следующие результаты (табл.). В центральных и периферических отделах опухоли не выявили достоверных различий по таким показателям, как соотношение желез и стромы, форме желез, степени клеточного полиморфизма и увеличению размеров ядер опухолевых клеток.

При исследовании таких цитологических характеристик опухолевых клеток, как митотическая активность, количество ядрышек, гипертрофия ядра имело место достоверное увеличение их в центральных отделах опухоли по сравнению с периферическими участками на 22-30%. В центральных отделах ряд следующие показатели были достоверно выше ($p<0,05$): 1) митотическая активность – в 1,3 раза; 2) количество ядрышек – в 1,3 раза; 3) интенсивность гиперхромии ядра – в 1,22 раза. Полученные данные указывают на гетерогенность морфологического строения аденокарцином желудка в центральной и периферической частях опухоли, что следует учитывать при оценке ее степени злокачественности.

Выводы:

1. Установили, что в исследованной группе пациентов с диагнозом рак желудка заболевание в большинстве случаев было диагностировано на поздних стадиях развития болезни, что указывает на особую актуальность практического внедрения методов ранней диагностики рака желудка;

2. При морфологической оценке исследованной группы в 14.3% случаев выявлены наиболее агрессивные типы карцином, а именно низкодифференцированные аденокарциномы и недифференцированный рак, которые характеризовались наличием периваскулярного, пери- и интраневрального роста и более выраженным местным распространением опухоли, это подтверждает особенную значимость ранней диагностики данного типа карцином желудка для проведения лечения и прогноза у данных пациентов;

3. При полуколичественной оценке ряда морфологических параметров, таких как соотношение желез и стромы, форма желез, степень клеточного полиморфизма и увеличение размеров ядер опухолевых клеток, в центральных и периферических отделах карцином желудка достоверных различий не выявлено;

4. При исследовании цитологических характеристик опухолевых клеток, таких как митотическая активность, количество ядрышек, гиперхромия ядра – выявили достоверное увеличение данных показателей в центральных отделах опухоли по сравнению с периферическими, что указывает на гетерогенность аденокарцином желудка в различных участках опухоли, а также, по-видимому, на необходимость учёта цитологических особенностей опухоли при оценке степени ее злокачественности. Предлагаемый алгоритм изучения параметров гисто- и цитоархитектоники опухоли может быть применен для оценки ранних этапов развития опухоли не только на операционном материале, но и при морфологическом исследовании гастробиопсий.

Литература

1. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Мочальникова В.В. Факторы риска лимфогенного метастазирования раннего рака желудка. Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ (14-16 мая 2008 г.). Ташкент, 2008. С. 286.
2. 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.
3. Araújo-Filho I. Prevalence of Helicobacter pylori infection in advanced gastric carcinoma // Arquivos de gastroenterologia. 2006. Т. 43, №4. С. 288–292.

4. Ferlay J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 //International journal of cancer. 2015. T. 136, №5. С. E359–E386.
5. Lim H. Clinical application of early gastric carcinoma with lymphoid stroma based on lymph node metastasis status // Gastric Cancer. 2017. T. 20, №5. С. 793–801.
6. Park Y. M. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis //Surgical endoscopy. 2011. T. 25, №8. С. 2666–2677.
7. Shushval M. Nosologic structure of gastric pathology in cases of endoscopic mucosal resections. Virchows Archiv. 233 Spring St, New York, NY 10013 USA: Springer, 2019. №475. P. S278–S278.
8. Shushval M. Precancerous and background processes in carcinomas of the stomach. Virchows Archiv. – 233 Spring St, New York, NY 10013 USA : Springer, 2019. №475. P. S279–S279.
9. Volkova L.V., Shushval M.S., Pyletskaya E. Precancerous lesions and carcinoma of the stomach in endoscopic submucosal dissection specimens //Virchows Archiv-European Journal of Pathology. 2018. №S1. P. 235.
10. Zheng H. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray //Journal of clinical pathology. 2007. №3. P. 273–277.

References

1. Davydov MI, Turkin IN, Mochal'nikova VV. Faktory riska limfogennogo metastazirovaniya rannego raka zheludka [risk Factors for lymphogenic metastasis of early gastric cancer]. Materialy V sezda onkologov i radiologov SNG (14-16 maja 2008 g.). Tashkent; 2008. Russian.
2. Mihaleva LM, Birjukov AE, Plahov RV. Algoritm kliniko-morfologicheskoy diagnostiki rannego raka zheludka [Algorithm of clinical and morphological diagnostics of early gastric cancer]. Klinicheskaja i jeksperimental'naja morfologija. 2015;1:19-23. Russian.
3. Araújo-Filho I. Prevalence of Helicobacter pylori infection in advanced gastric carcinoma. Arquivos de gastroenterologia. 2006;43(4):288-92.
4. Ferlay J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015;136(5):E359-86.
5. Lim H. Clinical application of early gastric carcinoma with lymphoid stroma based on lymph node metastasis status. Gastric Cancer. 2017;20(5):793-801.
6. Park YM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. Surgical endoscopy. 2011;25(8):2666-77.
7. Shushval M. Nosologic structure of gastric pathology in cases of endoscopic mucosal resections. Virchows Archiv. 233 Spring St, New York, NY 10013 USA: Springer; 2019;475:S278.
8. Shushval M. Precancerous and background processes in carcinomas of the stomach. Virchows Archiv. – 233 Spring St, New York, NY 10013 USA : Springer; 2019;475:S279.
9. Volkova LV, Shushval MS, Pyletskaya E. Precancerous lesions and carcinoma of the stomach in endoscopic submucosal dissection specimens. Virchows Archiv-European Journal of Pathology. 2018;S1:235.
10. Zheng H. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray. Journal of clinical pathology. 2007;3:273-7.

Библиографическая ссылка:

Шушвал М.С., Волкова Л.В., Ныжник Л.М., Мусатов А.А. Исследование особенностей строения центральных и периферических отделов карцином желудка // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №4. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/1-2.pdf> (дата обращения: 06.07.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16660*

Bibliographic reference:

Shushval MS, Volkova LV, Nyzhnik LM, Musatov AA. Issledovanie osobennostej stroenija central'nyh i perifericheskikh otdelov karcinom zheludka [Study of peculiarities of structure of central and peripheral areas of stomach carcinomas]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 July 06];4 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/1-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16660

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/e2020-4.pdf>