

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2014
УДК: 616.33-006.6-091.8+575.1]-07

**СОВРЕМЕННЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД
К РАННЕМУ РАКУ ЖЕЛУДКА**

Л.М. Михалева^{1, 2}, А.Е. Бирюков², Р.В. Плахов^{2, 3}

ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН (1), г. Москва
ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения
города Москвы», г. Москва (2)
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва (3)

В статье представлены результаты гистологического исследования раннего рака желудка, удаленного методом эндоскопической подслизистой диссекции. Приводится алгоритм морфологического исследования: методы гистологической, гистохимической и иммуногистохимической обработки образцов ткани, разбирается последовательность морфологического анализа с заключением и выводами об эффективности проведенной эндоскопической операции.

Ключевые слова: *ранний рак желудка, клиничко-морфологическое исследование, эндоскопическая подслизистая резекция.*

Ежегодно в России регистрируется более 500000 впервые установленных онкологических заболеваний [1, 3, 5]. Причем, отмечается стабильная тенденция к увеличению числа данной категории пациентов. Онкологические заболевания в структуре причин смертности в России находятся на втором месте после заболеваний системы кровообращения и опережают внешние причины смерти. Заболеваемость раком желудка в России среди всех новообразований находится на высоком уровне (на третьем месте от общего числа новообразований и на пятом месте в пересчете на 100000 населения). Причем, смертность и заболеваемость находятся примерно на одном уровне.

Серьезной проблемой как в России, так и во всем мире остаются сложности своевременной диагностики и лечения данного заболевания. До сих пор отмечается высокий уровень выявляемости опухоли уже на поздних клинических стадиях, когда возможности для полного излечения уже практически отсутствуют [3, 4]. Достаточно серьезных и видимых

успехов в этом направлении добилось здравоохранение Японии (смертность от рака желудка почти в 2 раза ниже заболеваемости), где основные усилия направлены на выявляемость рака желудка на ранних клинических стадиях [9, 10, 11]. Ключом к решению этой проблемы является онкологическая настороженность врачей, прежде всего, первичного звена, современные эндоскопические возможности и грамотное гистологическое исследование [4]. К сожалению, у нас до настоящего времени недостаточно широко используются возможности органосохраняющих эндоскопических операций. Существуют и внедрены в практику несколько методик эндоскопического удаления ранних раков желудка, наиболее актуальными из них являются: эндоскопическая резекция слизистой оболочки и эндоскопическая диссекция подслизистого слоя [2, 7, 8]. Важным моментом при выполнении данных вмешательств является удаление образования единым блоком в пределах здоровых тканей. Это позволяет провести полноценное гисто-

логическое исследование, что определит последующую тактику лечения и имеет значимые отдаленные результаты.

Понятие «ранний рак желудка» включает в себя рак в пределах слизистой оболочки и подслизистой основы вне зависимости от наличия регионарных метастазов в лимфатических узлах. При этом наличие регионарных метастазов в лимфатических узлах является наиболее значимым прогностическим фактором для пациентов с ранним раком желудка. Относительно TNM-классификации злокачественных опухолей (7 издание) к раннему раку желудка относятся [6]:

- Tis – интраэпителиальная опухоль без инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки, тяжелая дисплазия
- T1 – опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистую основу
- T1a – опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки или мышечную пластинку слизистой оболочки
- T1b – опухоль прорастает в подслизистую основу

Материалы и методы

Работа выполнена на базе эндоскопического и патологоанатомического отделений ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ». Для гистологического исследования взят образец ткани желудка, удаленный методом эндоскопической диссекции подслизистого слоя единым блоком. Для морфологического исследования после макроскопического описания и вырезки образцы ткани желудка фиксировали 10% раствором нейтрального формалина, проводили через спирты восходящей крепости по общепринятой методике и заливали в парафин. Приготовленные из парафиновых блоков срезы ткани толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим и пикрофуксином по ван Гизону. Проводилось иммуногистохимическое исследование (далее – ИГХ) на иммунопейнере Bond с помощью готовых моноклональных антител Desmin, CK8/18, CK7, Mucin-1, p53, CD34 и D2-40.

Результаты и их обсуждение

К клинике эндоскопической хирургии пациентке М., 78 лет, в амбулаторных условиях при выполнении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в области большой кривизны желудка обнаружено бугристое легко фрагментирующееся образование 1,5-1,7 см плотной консистенции. Взята биопсия. При гистологическом исследовании выявлена тубулярно-ворсинчатая аденома с тяжелой дисплазией и участками высокодифференцированной аденокарциномы. Далее пациентка М. поступает в ГКБ №31 для проведения плановой ЭГДС. Эндоскоп EVIS GIF-Q160Z свободно проведен в пищевод, затем – в желудок. Слизистая оболочка желудка во всех отделах с признаками очаговой атрофии, в антральном отделе преимущественно по большой кривизне – очаги кишечной метаплазии в виде участков приподнятой слизистой белесоватого цвета и светло-голубой окраски при осмотре в режиме NBI, желудочные поля отчетливые, четко очерчены, слизистая оболочка приобретает зернистый вид. В антральном отделе желудка по большой кривизне определяется плоско-приподнятое эпителиальное образование неправильной овальной формы в виде запятой размером около 25x28 мм, поверхность его неровная, дольчатая, с холмовидным возвышением в центральной части до 8-10 мм в диаметре и высотой до 4-5 мм, по краям высота образования не более 2,5 мм (тип 0-IIa+Is по Парижской классификации). Края образования неровные, на большем протяжении четкие, однако его край со стороны передней стенки более пологий, граница с окружающей слизистой здесь визуализируется менее четко. Образование имеет светлорозовую окраску, более белесую по сравнению с окружающей слизистой оболочкой, пальпаторно мягкое, смещается. При исследовании в режиме NBI, zoom (увеличение в 115 раз) и хромоскопии (0,2% раствор индигокармина): края образования определяются четко, поверхность дольчатая, неровная, ямочный рисунок неоднородный на протяжении всего обра-

зования. На поверхности центрального холмовидно приподнятого участка ямочный рисунок выраженно неоднородный по размеру и форме, на отдельных участках сильно измельчен, прослеживается неотчетливо, микрососуды здесь имеют вид угловатой ячеистой сети; в составе крупных ямок, имеющих вид сосочков, определяются деформированные, извитые микрососуды разного диаметра (иррегулярные внутрисосочковые капиллярные

петли), некоторые сосуды выражено неравномерно дилатированы, извиты. На протяжении уплощенной части образования равномерно прослеживаются увеличенные в размерах, плотно прилежащие друг к другу белесоватые ямки слизистой, несколько волнистой формы, капилляры повторяют их контуры, извитые, угловатые, на некоторых участках определяются разнообразные по форме и размерам ямки (рис. 1).

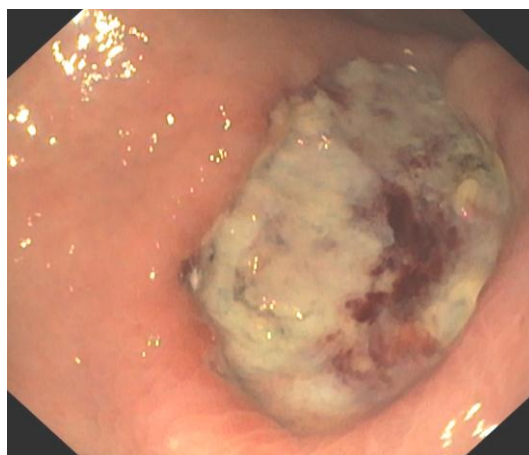


Рис. 1. Эзофагогастродеодуноскопия. Образование желудка

Эндоскопический диагноз: поверхностное эпителиальное образование типа 0-IIa+Is (ранний рак). Эндоскопические признаки смешанного гастрита с множественными очагами кишечной метаплазии.

Ход операции: граница раковой опухоли циркулярно помечена при помощи электрокоагуляционных меток на расстоянии 3-4 мм от видимого края. Под основание опухоли поэтапно инфильтрирован стерильный физиологический раствор с добавлением адреналина (в общей сложности использован 1 мл 0,1% р-ра адреналина), ткань опухоли равномерно хорошо приподнялась на всем ее протяжении. Выполнен циркулярный разрез слизистой вокруг новообразования. Произведено поэтапное отсечение опухоли в подслизистом слое (электрохирургический блок ERBE режим Forced effect 4 Coag 80 Вт) с предварительной электрокоагуляцией перфоран-

тных сосудов эндограспером (режим Coag soft effect 4, 80 Вт). Новообразование удалено единым блоком. Во время диссекции признаков инвазии опухоли в подслизистый или мышечный слои не выявлено. Образовавшийся дефект слизистой оболочки размером 35x35мм, дном его является ровный мышечный слой с остатками подслизистого. Выполнен гемостаз путем коагуляции мелких тромбированных сосудов в дне дефекта при помощи эндограспера. Материал извлечен для гистологического исследования. Контроль гемостаза – сухо.

На гистологическое исследование прислан фрагмент пластинчатого вида единым блоком размерами 3,7x3,0x0,2см с бугристой поверхностью. После макроскопического исследования для последующей гистологической проводки были промаркированы и отдельно взяты края резекции и остальная ткань присланного

фрагмента. Были выполнены рутинные окраски гематоксилином и эозином, ШИК-реакция с альциановым синим, пикрофуксином по ван Гизону, а также проведено иммуногистохимическое исследование с помощью готовых моноклональных антител Desmin, CK8/18, CK7, Mucin-1, p53, CD34 и D2-40.

Морфологический анализ включал в себя следующие этапы:

1. Определение патологического процесса в присланном объекте.

Для этого использовалась гистологическая классификация эпителиальных опухолей желудка (ВОЗ, 2010). Заключение: тубулярно-ворсинчатая аденома желудка с тяжелой дисплазией и участками малигнизации по типу высококодифференцированной папиллярной аденокарциномы (рис. 2).

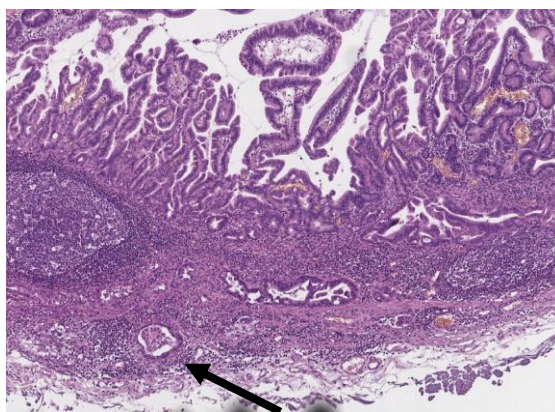


Рис. 2. Участок слизистой оболочки и прилежащих отделов подслизистой основы желудка с наличием высококодифференцированной папиллярной аденокарциномы с участком, подозрительным на инвазию в подслизистую основу (стрелка). Окраска: гематоксилин и эозин. X 100

2. Определение целостности мышечной пластинки слизистой оболочки. Помимо использования рутинных окрасок для точной верификации мышечной пластинки использовалось ИГХ (Desmin). Заключение: определяется нарушение целостности мышечной пластинки слизистой оболочки с прорастанием в нее опухоли и вращением в подслизистую основу (рис. 3).

3. Оценка глубины инвазии опухоли.

Оценку глубины инвазии раннего рака желудка проводим от мышечной пластинки слизистой оболочки до наиболее глубокой точки инвазии опухоли. Принципиальным моментом является выявление глубины инвазии более 500 мкм!

Заключение: глубина максимальной инвазии в подслизистую основу – 100 мкм (рис. 4).

4. Определение раковых эмболов в просвете кровеносных и лимфатических

сосудов.

Для достоверного определения кровеносных сосудов (часто их "симулируют" стромальные щели в подслизистой основе) использована экспрессия CD34 с параллельной экспрессией цитокератина 8/18. Для выявления лимфатических сосудов использовано антитело D2-40.

Заключение: в просвете многих кровеносных сосудов визуализируются раковые эмболы (рис. 5), в просвете лимфатических сосудов опухолевых эмболов не выявлено.

5. Определение уровня экспрессии p53, тис-1, CK8/18, CK7.

Для уточнения типа опухоли, а также уровня экспрессии "дикого" типа p53 выполнено ИГХ. В опухолевых клетках определяется умеренно выраженная экспрессия bcl-2, p53, тис-1, CK7, выраженная экспрессия CK8/18.

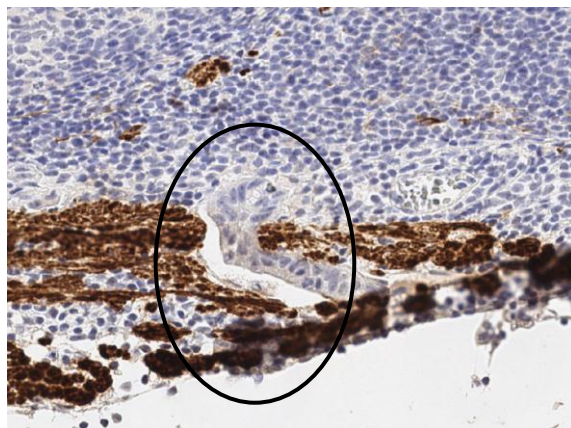


Рис. 3. Прорастание опухолью мышечной пластинки слизистой оболочки стенки желудка (отмечено овалом). ИГХ – Desmin. X 200

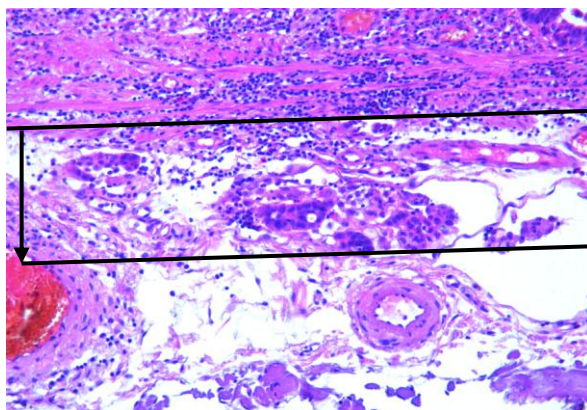


Рис. 4. Максимальная глубина инвазии в подслизистую основу стенки желудка (стрелка). Окраска: гематоксилин и эозин. X 100

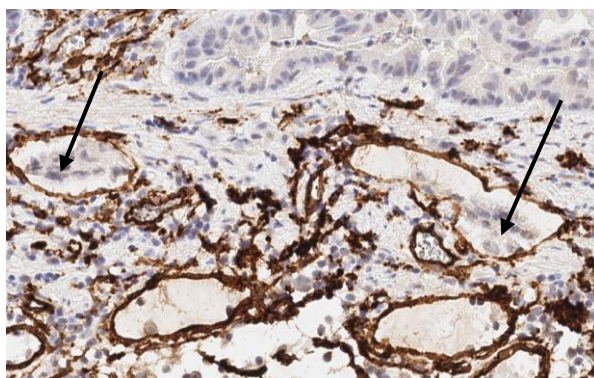


Рис. 5. Определение кровеносных сосудов, содержащих опухолевые эмболы (стрелки). ИГХ – CD34. X 200

Заключение: Аденокарцинома кишечного типа с умеренной экспрессией p53.

6. Оценка горизонтального края резекции.

Для точного определения отсутствия опухолевого роста в краях резекции принципиальным моментом является правильная вырезка материала. Возможно 2 варианта: либо берется и маркируется отдельно края резекции по периметру образования, либо (что более предпочтительно), материал нарезается тонкими пластинами шагом в 2мм, каждая из которых маркируется и укладывается в отдельную кассету. Материал берется на

исследование целиком без архива.

Заключение: в горизонтальных краях резекции выявлено умеренно выраженное хроническое воспаление, очаги толстокишечной метаплазии; опухолевого роста не обнаружено.

7. Оценка вертикального края резекции.

При отрицательном вертикальном крае резекции опухоль в глубоких отделах покрывает ткань желудка. Для точного определения наличия опухолевых комплексов в крае резекции проводится ИГХ с цитокератинами 7.

Заключение: в вертикальном крае резекции опухолевого роста нет (рис. 6).

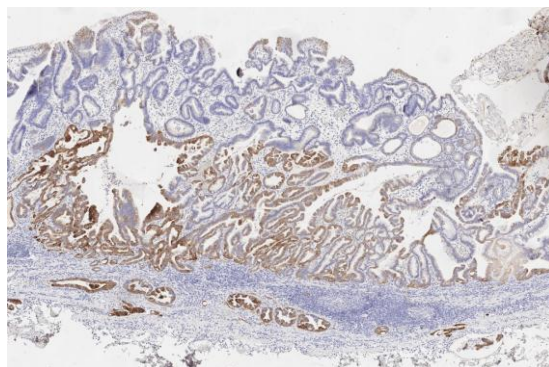


Рис. 6. Оценка вертикального края резекции. ИГХ – СК7. X 100

Общее заключение: тубулярно-ворсинчатая аденома антрального отдела желудка с тяжелой дисплазией; малигнизация по типу высокодифференцированной папиллярной аденокарциномы, кишечный тип, O-IIa-Is, размерами 2,5x2,8см, с очагами инвазии в подслизистый слой глубиной до 100мкм; с наличием раковых эмболов в кровеносных сосудах; горизонтальный и вертикальный края резекции отрицательные; pT1bNxMx.

Выводы

Полученные результаты анализируем в соответствии с критериями эффективности проведенной ЭГДС:

1. Степень дифференцировки – высокодифференцированный рак;
2. Резекция образования единым блоком;
3. Размеры больше 2,0 см, но меньше 3,0 см (2,5x2,8 см);

4. Инвазия в кровеносные сосуды – выявлена;
5. Инвазия в лимфатические сосуды – не выявлено;
6. Изъязвление – отсутствует;
7. Глубина инвазии – менее 500 мкм (100 мкм);
8. Горизонтальный край резекции – отрицательный;
9. Вертикальный край резекции – отрицательный;
10. Классификация по pTNM – pT1bNxMx.

Таким образом, по пунктам 1, 2, 5-10 – выполненная эндоскопическая подслизистая резекция может считаться успешной. Однако, пункт 3 делает операцию условно успешной (расширенные показания к выполнению ЭГДС), а пункт 4 переводит ее в разряд неэффективных и

требует дальнейшего оперативного лечения в расширенном объеме.

Литература

1. Здравоохранение в России – 2013: стат. сб. / Росстат. – М., 2013. – 380 с.
2. Современные эндоскопические методы диагностики и лечения предраковых изменений и раннего рака желудка / О.А. Бунцева [и др.] // Гастроэнтерология. – 2014. – №1. – С. 45-48.
3. Данилова И.А. Морфологические особенности паренхиматозного компонента основных гистологических форм рака желудка / И.А. Данилова // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2011. – № 1. – С. 8-13.
4. Вернигородский С.В. Диагностическое и прогностическое значение иммуногистохимических маркеров кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка / С.В. Вернигородский, М.В. Мнихович // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2013. – №2. – С. 18-22.
5. Мнихович М.В. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в опухолях: современное состояние проблемы / М.В. Мнихович // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 3. – С. 161-171.
6. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Л.Х. Собинина [и др.]. – 7-е изд. – М.: Логосфера, 2011. – 276 с.
7. A Phase II Clinical Trial of Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer of Undifferentiated Type: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1009/1010 / Kohei Takizawa [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2013. – Vol. 43, №1. – P. 87-91.
8. A Phase II of Endoscopic Submucosal Dissection for Mucosal Gastric Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0607 / Yukinori Kurokawa [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 39, №7. – P. 464-466.
9. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 / Japanese Gastric Cancer Association // Gastric Cancer. – 2011. – Vol. 14. – P. 113-123.
10. Incident of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers / Takuji Gotoda [et al.] // Gastric Cancer. – 2000. – Vol. 3. – P. 219-225.
11. Very well-differentiated gastric carcinoma of intestinal type: analysis of diagnostic criteria / Tetsuo Ushiku [et al.] // Modern Pathology. – 2013. – Vol. 26. – P. 1620-1631.

MODERN CLINICAL AND MORPHOLOGICAL APPROACH TO EARLY GASTRIC CANCER

L.M. Mikhaleva, A.E. Birukov, R.V. Plahov

The article presents the results of histological examination of early gastric cancer, endoscopic submucosal remote resection. An algorithm for the morphological study: methods of histological, histochemical and immunohistochemical processing tissue samples, understands the sequence of morphological analysis with findings and conclusions on the effectiveness of endoscopic surgery.

Keywords: *early gastric cancer, clinical and morphological study, endoscopic submucosal resection.*

Михалева Л.М. – д.м.н., проф., зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 ДЗ г. Москвы», рук. лаборатории клинической морфологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН; г. Москва.

E-mail: mikhalevalm@yandex.ru.

Бирюков А.Е. – врач-патологоанатом ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 ДЗ г. Москвы», г. Москва.

E-mail: bervost@rambler.ru.

Плахов Р.В. – к.м.н., доц. кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

E-mail: rsmu@rsmu.ru.