

С. Н. Неред, А. А. Клименков, А. Г. Перовощиков

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Клинико-морфологические особенности перстневидноклеточного рака изучены у 372 из 2308 больных раком желудка, оперированных в объеме гастрэктомии или резекции желудка. Перстневидноклеточный рак желудка преобладает у женщин и лиц молодого возраста. Для него характерны высокий процент раннего рака, низкая частота метастазов в лимфатических узлах при опухолях T1–2, высокая частота метастазирования непосредственно в перигастральную клетчатку, по брюшине и в яичники, низкая частота метастазов в печень. При опухолях T1–2 выживаемость после хирургического лечения перстневидноклеточного рака лучше, чем при других морфологических формах, и резко ухудшается, если опухоль прорастает серозную оболочку желудка. Лимфодиссекция на уровне D2 не приводит к улучшению отдаленных результатов хирургического лечения перстневидноклеточного рака, что обусловлено тенденцией к преимущественно имплантационному пути распространения этой морфологической формы опухоли.

Ключевые слова: желудок, перстневидноклеточный рак, хирургия, лимфодиссекция.

Перстневидноклеточный рак желудка, являясь одной из разновидностей слизистого рака, характеризуется преимущественно внутриклеточным слизееобразованием. Скопленная в отдельных клетках слизь оттесняет ядро к периферии клетки, сообщая ей характерную перстневидную форму.

В соответствии с последней Международной гистологической классификацией опухолей пищевода и желудка ВОЗ [2] в перстневидноклеточной карциноме преобладающий компонент (более 50% опухоли) представлен изолированными или расположенными мелкими группами опухолевыми клетками, содержащими внутриклеточную слизь. Хотя перстневидные клетки не формируют тубулярных структур, они функционируют как железистые, и в опухоли часто присутствует смешанный железистый компонент, поэтому перстневидноклеточный рак классифицируют как аденокарциному. По классификации Лаурена перстневидноклеточный рак относится к диффузному типу рака желудка. По данным различных авторов, перстневидноклеточный рак составляет 10–20% всех форм рака желудка [1; 4; 5].

Углубленное изучение перстневидноклеточного рака представляет интерес по следующим причинам: 1) благодаря четким морфологическим критериям он легко может быть выделен в отдельную группу для научного исследования и практического использования; 2) в литературе имеются значительные противоречия в оценке злокачественности этой морфологической формы и отдаленных результатов ее

лечения. В нашей стране перстневидноклеточный рак традиционно относят к прогностически неблагоприятной форме с плохими отдаленными результатами. В публикациях японских авторов отдаленные результаты перстневидноклеточного рака практически не уступают таковым при аденокарциноме [6; 7]; 3) в самом морфологическом строении опухоли также имеются противоречия: выраженное нарушение тканевой структуры сочетается с выраженным слизееобразованием, свидетельствующим, в определенной степени, о сохранении дифференцировки на клеточном уровне.

Материалы и методы

Для изучения клинико-морфологических особенностей перстневидноклеточного рака проведен анализ 2308 больных раком желудка, которым в отделении абдоминальной онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в период 1980–2002 гг. выполнена радикальная или паллиативная гастрэктомия или резекция желудка. Отдаленные результаты хирургического лечения прослежены у 1674 оперированных, в том числе у 283 больных перстневидноклеточным раком, у 1207 — аденокарциномой, у 184 — недифференцированным раком желудка. Выживаемость после хирургического лечения в зависимости от объема лимфодиссекции изучена у 91 больного перстневидноклеточным раком и у 470 больных другими морфологическими формами рака желудка, оперированных в 1994–2002 гг.

Гистологическую структуру опухоли устанавливали в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей пищевода и желудка ВОЗ [2].

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного пакета Statistica for Windows (StatSoft Inc., Версия 5.0). Сравнение полученных значений осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Кривые выживаемости строили по методу Kaplan—Meier, достоверность различий показателей выживаемости оценивали по критериям Gehan—Wilcoxon и log-rank.

Результаты и обсуждение

Перстневидноклеточный рак выявлен у 372 (16,1%) из 2308 больных раком желудка. В зарубежной литературе появляются сообщения об увеличении в последние годы доли малодифференцированных форм, в том числе перстневидноклеточного рака, среди всех форм рака желудка, этим объясняется отсутствие улучшения отдаленных результатов, несмотря на совершенствование методов лечения [8]. В нашем исследовании такой тенденции не выявлено. Доля перстневидноклеточного рака среди всех форм рака желудка существенно не менялась на протяжении последних 20 лет и колебалась в пределах 14,7—22,0%.

Анализ распределения больных по полу и возрасту показал, что при перстневидноклеточном и недифференцированном раке преобладают женщины (54,6 и 54,7%), а при аденокарциноме, независимо от степени дифференцировки, — мужчины (58,5%). Соотношение мужчин и женщин, страдающих перстневидноклеточным и недифференцированным раком, составляет 0,8:1,0, среди больных с аденокарциномой — 1,4:1,0 ($p=0,0000$). Средний возраст больных перстневидноклеточным и недифференцированным раком достоверно меньше, чем при аденокарциноме (53,0 и 52,9 года против 58,8; $p=0,0017$, $p=0,011$).

Показатель резектабельности при перстневидноклеточном раке оказался достоверно меньше, чем при аденокарциноме (73,1% против 82,3%, $p=0,0000$).

Среди всех оперированных в объеме радикальной или паллиативной гастрэктомии или резекции желудка ранний рак обнаружен у 288 больных, распространенный рак — у 2020. Ранние формы наблюдались несколько чаще у больных перстневидноклеточным раком (17,2%), чем у больных аденокарциномой (12,3%, $p<0,03$) или недифференцированным раком (6,1%, $p<0,0004$). При распространенном перстневидноклеточном раке, так же как при недифференцированном раке, диффузный тип роста (тип В4 по Voigtman) наблюдался достоверно чаще, чем при аденокарциноме (32,8 и 34,7% против 10,4%, $p<0,0000$), в том числе низкодифференцированной (15,8%, $p<0,000$). Полиповидный тип роста (В1 по Voigtman) не встретился ни в одном случае перстневидноклеточного рака.

Значительно реже, чем другие гистологические формы, перстневидноклеточный рак локализовался в проксимальном отделе желудка (5,4% против 16,1% при аденокарциноме, $p<0,000$; 10,5% при недифференцированном раке, $p<0,04$). Соответственно, проксимальная резекция желудка составляет лишь 1,3% всех операций по поводу перстневидноклеточного рака. Тотальное поражение желудка при перстневидноклеточном раке наблюдалось в достаточно большом проценте случаев — 15,3%, что достоверно меньше, чем при недифференцированном раке (26,6%, $p<0,002$), но больше, чем при аденокарциноме (9,2%, $p<0,002$).

Перстневидноклеточный рак, ограниченный мышечной оболочкой желудка, реже метастазировал в лимфатические узлы, чем опухоли других гистологических форм (11,6% против 19,5% при недифференцированном раке и 17,4% при аденокарциноме). Эти данные согласуются с результатами исследований ряда авторов [1; 3; 4; 6], показавших, что ранний перстневидноклеточный рак реже дает метастазы в лимфатические узлы, чем другие формы. В случае прорастания серозной оболочки желудка (Т3—4) частота метастатического поражения лимфатических узлов была практически одинакова при различных гистологических формах.

Имеется и другая особенность метастазирования перстневидноклеточного рака: он чаще, чем другие формы, метастазирует непосредственно в перигастральную клетчатку и клетчатку сальников (20% против 14,7% при недифференцированном раке и 9,9% при аденокарциноме, $p<0,03$). При этом нередко метастазы в расположенных рядом лимфатических узлах отсутствуют (рис. 1). Этот тип метастазирования не учитывается ни в одной классификации стадий рака желудка, хотя выживаемость при наличии комплексов раковых клеток в клетчатке сальников и метастазов в лимфатических узлах хуже, чем в случаях поражения только лимфатических узлов (3- и 5-летняя выживаемость 12,3 и 12,3% против 38,6 и 26,1% соответственно, $p<0,02$).

Не менее важной особенностью перстневидноклеточного рака является высокая частота имплантационного метастазирования. Изучение характера отдаленного метастазирования при паллиативных операциях и у больных с прогрессированием заболевания после радикальных операций показало, что разные морфологические формы рака желудка наряду с общей направленностью широкого лимфорегионарного распространения имеют различные тенденции отдаленного метастазирования (рис. 2). При перстневидноклеточном и недифференцированном раке метастазы по брюшине (65,0 и 60,3% соответственно) отмечены достоверно чаще, чем при низко-

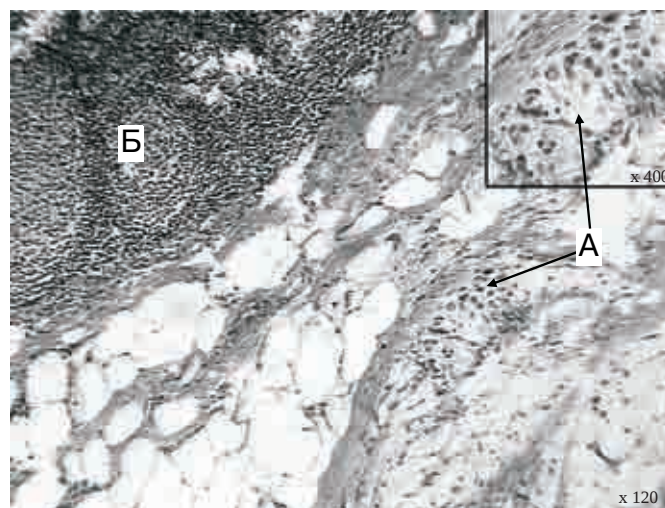


Рисунок 1. Метастазы перстневидноклеточного рака желудка в перигастральную клетчатку.

А. Перстневидные раковые клетки. **Б.** Лимфатический узел без метастазов, окраска гематоксилином и эозином.

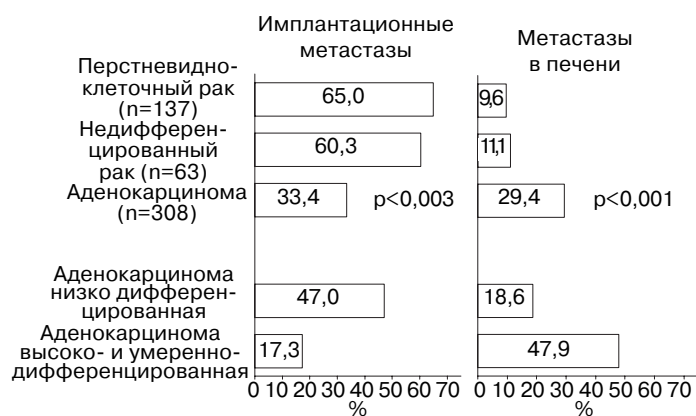


Рисунок 2. Характер отдаленного метастазирования различных морфологических форм рака желудка.

дифференцированной аденокарциноме (47,0%, $p=0,003$) и высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой (17,3%, $p=0,0000$). Напротив, при аденокарциноме, особенно высоко- и умереннодифференцированной, имеется высокий риск метастазов в печени (47,9%), в то время как при перстневидноклеточном раке метастазы в печени наблюдались лишь в 9,6% случаев ($p < 0,001$).

Эти данные позволяют осуществлять дифференцированный подход в диагностике распространенности опухолевого процесса у больных раком желудка. Алгоритм обследования больных перстневидноклеточным раком для исключения отдаленных метастазов должен включать обязательную лапароскопию с цитологическим исследованием смывов из брюшной полости, УЗИ малого таза и осмотр гинеколога, а больных аденокарциномой желудка — в первую очередь исследование печени с помощью УЗИ или КТ.

Проведенное нами изучение факторов риска метастазов рака желудка в яичниках позволило выявить следующие факторы: возраст больных до 40 лет, значительная исходная распространенность опухоли, наличие перстневидноклеточного рака или присутствие большого количества перстневидных клеток в опухолях, имеющих строение низкодифференцированной аденокарциномы или недифференцированного рака. У всех женщин, оперированных по поводу перстневидноклеточного рака, риск развития метастазов в яичниках достигает 13,6%, а в группе женщин, у которых удалось установить характер прогрессирования болезни, он составляет 35,1%. Высокая частота метастатического поражения яичников при перстневидноклеточном раке является основанием для тщательного гинекологического и ультразвукового исследования яичников в процессе предоперационного обследования и послеоперационного наблюдения у больных с этой формой рака желудка. Наряду с детальной ревизией яичников во время хирургического вмешательства представляется оправданным интраоперационная биопсия яичников у больных перстневидноклеточным раком желудка, особенно в распространенных стадиях, и у лиц молодого возраста, что в перспективе может послужить основанием для решения вопроса о профилактической овариэктомии у этой категории больных. Высокая частота метастазов в яичниках при

перстневидноклеточном раке, преобладание темпов роста метастатической опухоли по сравнению с первичной, преобладание перстневидноклеточного рака у женщин, молодой (репродуктивный) возраст пациенток указывают на возможную гормональную зависимость этой морфологической формы рака желудка.

В общей группе (1674 больных) отдаленные результаты после хирургического лечения перстневидноклеточного рака существенно не отличались от таковых при аденокарциноме и были достоверно лучше, чем при недифференцированном раке (рис. 3, А). Медиана выживаемости, показатели 3-, 5-летней выживаемости составили 34,7 мес, 53,7 и 45,3% при перстневидноклеточном раке; 31,5 мес, 51,7 и 45,3% ($p > 0,6$) при аденокарциноме; 18,0 мес, 38,6 и 31,1% ($p < 0,0001$, критерий log-rank: $p < 0,0003$) при недифференцированном раке. Соотношение стадий болезни в сравниваемых группах существенно не различалось. Важно отметить выраженное различие в выживаемости у больных с опухолями (перстневидноклеточным и недифференцированным раком), относящимися к одному гистологическому типу (диффузный тип) по классификации Лаурена.

Как было показано выше, перстневидноклеточный рак отличается высокой частотой имплантационного метастазирования, поэтому в первую очередь нас интересовали отдаленные результаты с учетом глубины инвазии опухоли, т. к. факт прорастания серозной оболочки желудка имеет решающее значение для реализации имплантационного метастазирования.

При опухоли T1—2 (рис. 3, Б) выживаемость оказалась достоверно лучше при перстневидноклеточном раке, чем при аденокарциноме ($p < 0,05$, log-rank test: $p=0,055$) и недифференцированном раке ($p < 0,007$, критерий log-rank: $p=0,012$). Медиана выживаемости, показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 72,1 мес, 87,9 и 82,4% против 61,4 мес, 80,6 и 73,4%, 55,3 мес, 73,7 и 55,3% соответственно. Дальнейший анализ результатов с учетом степени дифференцировки аденокарциномы показал, что в группе больных с опухолью T1—2 нет достоверных различий в выживаемости при перстневидноклеточном раке и высоко- и умереннодифференцированной аденокарциноме ($p > 0,3$). Медиана выживаемости, показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 72,1 мес, 87,9 и 82,4%; 58,1 мес, 84,3 и 77,1% соответственно. У больных с низкодифференцированной аденокарциномой отдаленные результаты были достоверно хуже, чем при перстневидноклеточном раке (58,8 мес, 76,4 и 71,2% против 72,1 мес, 87,9 и 82,4%, $p < 0,02$, критерий log-rank: $p < 0,05$).

При опухоли, прорастающей серозную оболочку (рис. 3, В), различие в выживаемости между перстневидноклеточным раком и аденокарциномой исчезает ($p > 0,8$). Медиана выживаемости, показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 22,0 мес, 41,3 и 28,2%; 22,7 мес, 42,3 и 34,4% соответственно. Выживаемость при недифференцированном раке остается хуже, чем при перстневидноклеточном раке (14,8 мес, 35,5 и 25,7% против 22,0 мес, 41,3 и 28,2%), однако достоверность различий уменьшается ($p < 0,03$, log-rank test: $p=0,1$). Таким образом, при опухоли T3—4 выживаемость больных перстневидноклеточным раком резко ухудшается и становится сопоставима с выживаемостью при низкодифференцированной аденокарциномой (18,5 мес, 35,6 и 31,4%, $p < 0,3$).

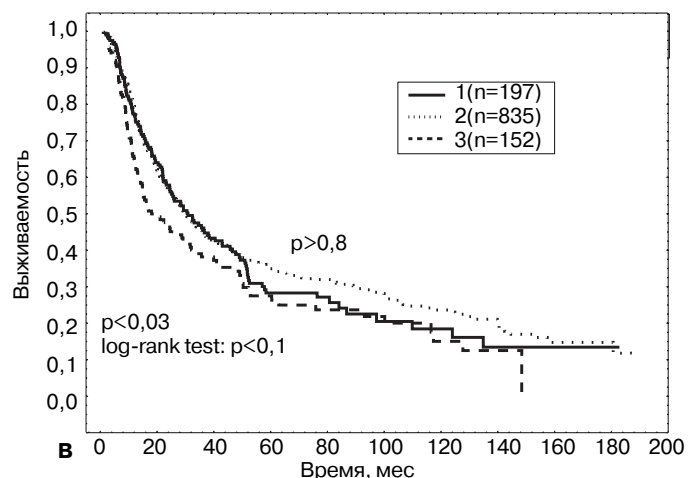
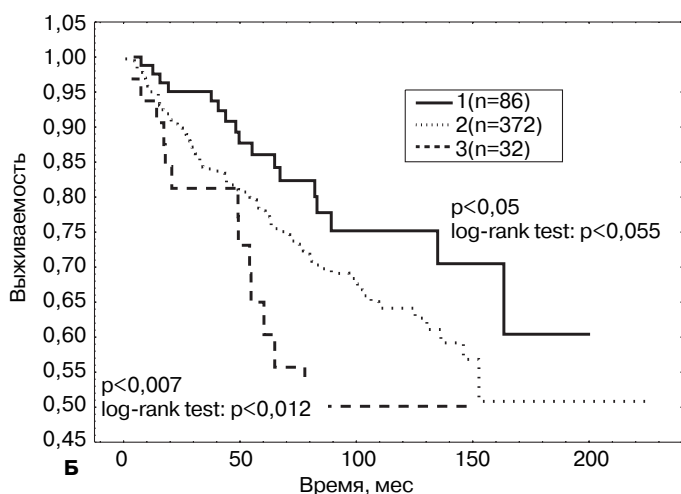
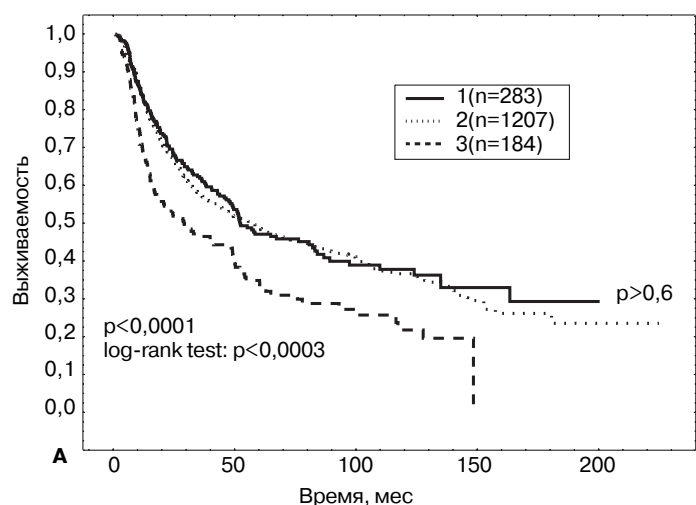


Рисунок 3. Выживаемость больных раком желудка после хирургического лечения.

А. Общая группа. **Б.** При опухоли T1-2. **В.** При опухоли T3-4.

1 — перстневидноклеточный рак; 2 — аденокарцинома; 3 — недифференцированный рак. Здесь и на рис. 4, 5 по оси абсцисс — время после операции, мес; по оси ординат — кумулятивная пропорциональная выживаемость по Kaplan-Meier; n — число больных.

Анализ отдаленных результатов в зависимости от распространенности опухоли подтверждает достаточно высокие показатели выживаемости у больных перстневидноклеточным раком в начальных стадиях болезни (рис. 4).

Медиана выживаемости, 3- и 5-летняя выживаемость у больных перстневидноклеточным раком при стадиях Ia и Ib составляют 73,6 мес, 94,9 и 91,6%; 69,3 мес, 93,6 и 77,7%. Выживаемость при II стадии несколько хуже (42,5 мес, 69,2 и 53,8%, $p < 0,003$, критерий log-rank: $p < 0,004$), однако более половины больных переживают 5-летний срок. Начиная со стадии IIIa отдаленные результаты значительно ухудшаются, причем при стадиях IIIa и IIIb они существенно не различаются (22,1 мес, 35,4 и 21,7%; 16,8 мес, 34,4 и 17,3%, $p < 0,2$). При IV стадии лишь единичные больные переживают 3- и 5-летний срок после операции.

Хорошей выживаемостью при начальных стадиях перстневидноклеточного рака и плохой при распространенных объясняются существующие разногласия в оценке злокачественности этой формы опухоли. В Японии, где более половины вновь зарегистрированных случаев относятся к раннему раку, показатели выживаемости после хирургического лечения перстневидноклеточного рака практически не уступают таковым при аденокарциноме. В России и в Европе большинство больных выявляются в распространенных стадиях, отсюда и отношение к перстневидноклеточному раку как к крайне неблагоприятному. Именно при перстневидноклеточном раке в случае прогресса в ранней диагностике рака желудка можно ожидать качественного скачка в улучшении отдаленных результатов хирургического лечения.

Наше исследование не выявило эффективных методов комбинированного лечения перстневидноклеточного рака желудка. Использование предоперационной лучевой терапии (СОД 22—30 Гр, РОД 4—5 Гр) у 34 больных и дополнительной системной химиотерапии (5-FU или EAP) у 28 больных не привело к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения этой морфологической формы рака желудка.

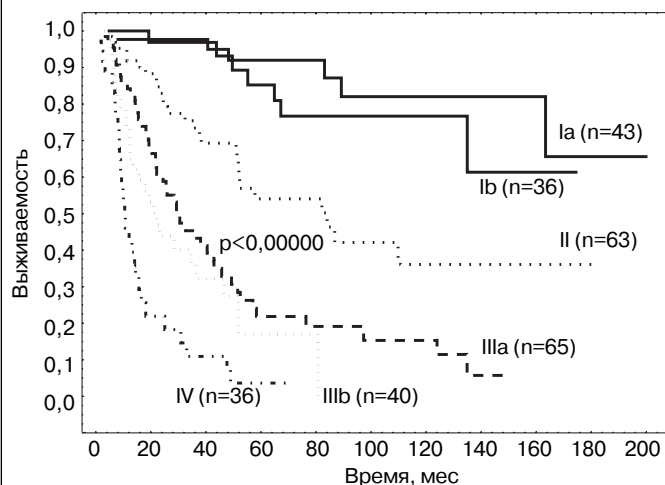


Рисунок 4. Выживаемость больных перстневидноклеточным раком желудка после хирургического лечения в зависимости от стадии болезни.

Высокий риск имплантационного метастазирования при перстневидноклеточном раке явился поводом для оценки эффективности D2-лимфодиссекции в этой группе больных, поскольку эффект от удаления регионарных лимфатических узлов может нивелироваться быстрым развитием канцероматоза брюшины. Наше исследование показало, что D2-лимфодиссекция не улучшает показатели выживаемости у больных перстневидноклеточным раком (рис. 5, А), несмотря на явное преобладание поздних стадий в группе с D1-лимфодиссекцией. Медиана выживаемости, 3- и 5-летняя выживаемость после D2- и D1-лимфодиссекций составили 16,4 мес, 44,1 и 44,1%; 25,6 мес, 44,8 и 40,1%, соответственно ($p < 0,5$, критерий log-rank: $p < 0,8$).

Аналогичная картина наблюдается при недифференцированном раке желудка (рис. 5, Б). Кривые выживаемости после D1- и D2-лимфодиссекций практически повторяют друг друга. Медиана выживаемости, 3- и 5-летняя выживаемость составили после D1-лимфодиссекции 13,9 мес, 34,8 и 20,1%, после D2-лимфодиссекции — 15,6 мес, 35,9 и 23,9% ($p = 1$).

В то же время отмечена высокая эффективность расширенных лимфодиссекций при аденокарциноме желудка, отличающейся относительно низкой частотой метастатического поражения брюшины (рис. 5, В). После D2-лимфодиссекции медиана выживаемости, 3- и 5-летняя выживаемость составили 21,6 мес, 65,9 и 58,8% против 24,3 мес, 52,2 и 42,9% после D1-лимфодиссекции ($p < 0,03$, критерий log-rank: $p < 0,02$), причем улучшение результатов прослеживается при различной степени дифференцировки аденокарциномы и при анализе выживаемости с учетом стадии болезни. Важно отметить, что улучшение отдаленных результатов после расширенной лимфодиссекции наблюдается при аденокарциноме даже в случаях поражения опухолью серозной оболочки желудка (медиана выживаемости, 3- и 5-летняя выживаемость составили 15,4 мес, 49,8 и 42,5% против 18,6 мес, 39,3 и 23,8% после D1-лимфодиссекции, $p < 0,09$, log-rank test: $p < 0,04$).

Выводы

1. Клинико-морфологическими особенностями перстневидноклеточного рака являются преобладание этой формы рака у женщин и лиц молодого возраста, более высокий процент раннего рака, чем при других гистологических формах (17,2 и 11,6% соответственно). При перстневидноклеточном раке отсутствует полиповидный тип (B1 по Borrmann) и наблюдается высокий процент (32,8%) диффузного типа (B4) роста опухоли.

2. Для перстневидноклеточного рака желудка характерны меньшая частота метастазирования в лимфатических узлах, чем при других морфологических формах, если опухоль не прорастает серозную оболочку желудка (11,6 против 19,5% при недифференцированном раке и 17,4% при аденокарциноме).

3. Важной особенностью перстневидноклеточного рака желудка являются высокий процент метастазирования непосредственно в перигастральную клетчатку и клетчатку сальников (20%), высокий процент метастазирования по брюшине (65,0%) и в яичники (13,6%), низкий процент метастазирования в печень (9,6%).

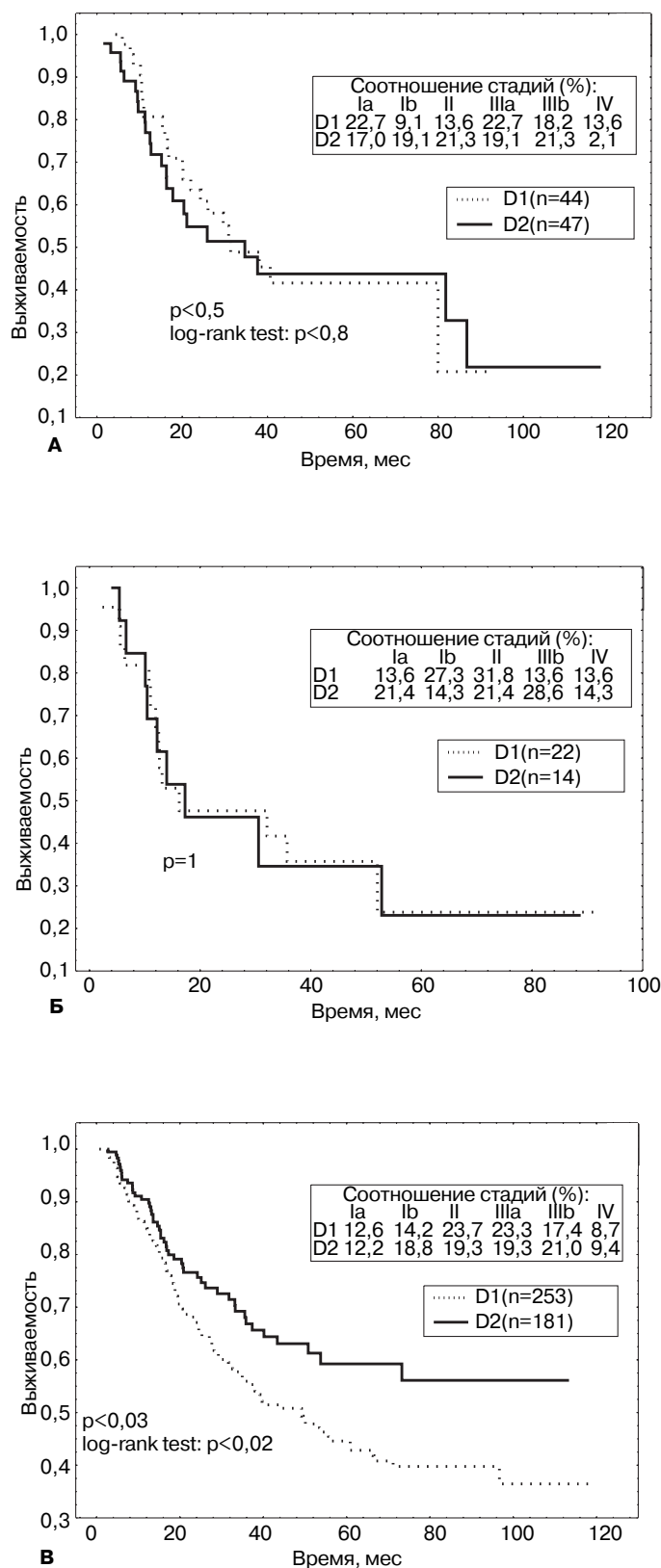


Рисунок 5. Выживаемость после операций с D2-лимфодиссекцией при различных морфологических формах рака желудка.

А. Перстневидноклеточный рак. **Б.** Недифференцированный рак. **В.** Аденокарцинома.

4. При перстневидноклеточном раке, ограниченном мышечной оболочкой желудка, выживаемость после хирургического лечения лучше, чем при других морфологических формах. Показатели 3- и 5-летней выживаемости составляют 87,9 и 82,4% против 80,6 и 73,4% при аденокарциноме и 73,7 и 55,3% при недифференцированном раке. Если опухоль прорастает серозную оболочку желудка, выживаемость при перстневидноклеточном раке резко ухудшается и различие в выживаемости с другими формами практически исчезает.

5. При перстневидноклеточном раке, в отличие от аденокарциномы желудка, D2-лимфодиссекция не приводит к улучшению отдаленных результатов хирургического лечения, что обусловлено тенденцией к преимущественно имплантационному пути распространения этой морфологической формы опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоус Т. А. Клиническая морфология начального рака желудка: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1998. — 301 с.
2. Watanabe H., Jass J. R., Sobin L. H. et al. Histological Typing of

Oesophageal and Gastric Tumours (International histological classification of tumours). — 2nd ed. — New York, 1990. — 565 p.

3. Hyung W. J., No S. H., Shin D. W. et al. The biologic behavior of gastric signet ring cell carcinoma // 3th International gastric cancer congress, Seoul, Apr. 27—30, 1999. — P. 91.
4. Kim J. P., Kim S. C., Yang H. K. Prognostic significance of signet ring cell carcinoma of the stomach // Surg. Oncol. — 1994. — Vol. 3, N 4. — P. 221—227.
5. Kunisaki C., Shimada H., Takahashi M. et al. Therapeutic strategy for gastric cancer with signet ring cell carcinoma // 5th International gastric cancer congress, Rome, May 4—7, 2003. — P. 74.
6. Maehara Y., Sakaguchi Y., Moriguchi S. et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach // Cancer. — 1992. — Vol. 69, N 7. — P. 1645—1650.
7. Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T. Progress in Gastric Cancer Surgery in Japan and Its Limits of Radicality // World J. Surg. — 1987. — Vol. 11, N 4. — P. 418—425.
8. Meyer H. J., Jahne J., Wilke J. et al. Treatment of localized gastric cancer: surgical therapy (meeting abstract) // Rev. Oncol. — 1993. — Vol. 3, N 1. — P. 5—6.

Поступила 01.09.2004

S. N. Nered, A. A. Klimenkov, A. G. Perevostchikov

CLINICOMORPHOLOGICAL FEATURES OF SIGNET-RING CELL CARCINOMA OF THE STOMACH

N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

Clinicomorphological features of signet-ring cell carcinoma of the stomach were studied in 372 of 2308 patients with gastric cancer undergoing gastrectomy or resection of the stomach. Signet-ring cell carcinoma of the stomach was more common in women and younger patients. Its characteristic features were high portion of early disease, low rate of lymph node metastasis of T1-2 tumors, high rate of metastasis directly to perigastrum, peritoneum and ovaries, low rate of liver metastasis. Survival in T1-2 signet-ring cell carcinoma after surgery was higher than in other morphological types and decreased dramatically if the tumor grew through gastric serosa. D2-lymph node dissection failed to improve follow-up outcome of surgical treatment for signet-ring cell carcinoma due to a trend to mainly implantational type of spreading demonstrated by this morphological form.

Key words: stomach, signet-ring cell carcinoma, surgery, lymph node dissection.