

© Данилова И.А., 2010
УДК 616.31-02:616-058

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ОЦЕНКИ РАКА ЖЕЛУДКА

И.А. Данилова

ГОУ ВПО Санкт - Петербургская государственная медицинская академия
имени И.И. Мечникова Росздрава, г. Санкт – Петербург

Комплексным популяционным анализом 13095 текущих и ретроспективных (1994-2006 гг.) операционных наблюдений исследованы возрастно-половые, гистологические, прогностические особенности рака желудка (РЖ). Установлены: контингенты риска; удельный вес морфологически верифицированных наблюдений; уровень инвазивного роста на момент исследования; методологические качественно-количественные принципы госпитальной вариантной рубрификации гистологического строения опухоли по системе ВОЗ (2000), что, с учетом органоспецифической вариабельности ракового пролиферата, предопределяет трудности сопоставительной клинко-морфологической лечебно-тактической прогностической и популяционной оценки РЖ. Намечены перспективы оптимизации современного госпитального стандарта клинко-морфологического исследования РЖ с предпочтительностью группового (по основным формам опухолевого роста) выделения гистологических форм опухоли, по системе ВОЗ-P.Lauren (2000).

Ключевые слова: рак желудка, клинко-морфологическая оценка, популяция.

Рак желудка (РЖ) - одна из наиболее распространенных нозологических форм злокачественного роста [10, 15]. При снижении заболеваемости с 6,8 до 3,8 абсолютный приоритет РЖ в настоящее время несколько утрачен, что сопровождается ростом иных опухолей «цивилизации» - рака молочной железы и бронха [2]. Однако такая тенденция не постоянна, а количественно и географически «мозаична»: охватывает единичные регионы (США); не распространяется на большинство стран Европы, Азии, Центральной и Южной Америки; касается лишь опухолей определенной (не кардиальной) локализации; характеризует только высокодифференцированные, прогностически благоприятные формы [16, 17]. В мировой онкоонкологической структуре заболеваемость РЖ занимает стабильное второе – четвертое, в структуре смертности - второе место. Это сочетается с поздней диагностикой, неблагоприятным прогнозом и предельно низкой (до 30%) 5-летней выживаемостью [8, 12]. Федеральные медико-демографические показатели последнего десятилетия двукратно превышают европейские: по заболеваемости у мужчин - второе место (после рака легких), у женщин - третье (после рака молочной железы и кожи); по смертности - две основные позиции – соответственно 14,4% и 11,5 % [7].

Северо-Западный федеральный округ устойчиво характеризуют высокие уровни заболеваемости РЖ: второе (11,2%) место у мужчин, четвертое (7,4%) - у женщин [4]. Высокая расчетная (на 100 тысяч населения) заболеваемость РЖ не имеет отчетливой положительной динамики: в 2007 г. у мужчин - 40,0, в 2008 - 2009 гг. - 36,8 - 36,7; у женщин – соответственно 30,4, 30,1 и 29,0. В Санкт - Петербурге только в 2009 г. учтено 18426 первичных опухолевых наблюдений [5].

Наряду с неблагоприятными медико-демографическими показателями, остаются спорными современные клинко-морфологические (возрастные, половые, топографические, гистологические, морфофункциональные, прогностические) параметры РЖ. Их крайняя вариабельность подчеркивает полиэтиологический многофакторный, не до конца изученный патогенез, морфогенез и исход РЖ [13]. Одни из широко обсуждаемых современных вопросов: «омоложение» РЖ и значимость пола как фактора риска. Приводятся данные о стабильном и преимущественном поражении мужчин, что составляет 37, 3 на 100000, при 18, 3 - у женщин [9, 8, 11]. Требуют уточнения и спорные представления об основных гистологических формах опухолевого роста [1].

С целью исследования важнейших современных показателей РЖ проведен комплексный популяционный анализ клинической (возрастно-половой), морфологической

(гистологическая форма, уровень инвазивного роста на момент исследования) и прогностической структуры опухоли.

Материалы и методы

Изучены 13095 текущих и ретроспективных (1994-2006 гг.) наблюдений прогрессирующих опухолей желудка: база данных СПб Популяционного ракового регистра (ПРР) Комитета по здравоохранению Правительства СПб, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (руководитель – проф. В.М. Мерабишвили) и Петростата. Согласно рекомендациям В.М. Мерабишвили и др. [6], поэтапно: составляли план и программу исследования; выбирали единицы единовременного (с учетом определенного временного интервала) сплошного (учет первичных случаев заболевания и смерти от РЖ) наблюдения; обобщали абсолютные комплексные (количественные, атрибутивные) аналитические показатели; группировали данные; формировали табличный материал. Использованы: формы государственной отчетности (ф. №7; ф. №35); первичную медицинскую документацию (журналы учета госпитализации, операционные журналы, истории болезни, картотека морфологически исследованных наблюдений РЖ), представленную в ПРР онкологами амбулаторно-поликлинических учреждений СПб. Проанализирован комплекс медико-демографических показателей РЖ: возрастная-половая структура; динамика абсолютной и «грубой» (в расчете на 100 тысяч) заболеваемости, доли морфологической верификации, распределения материала по стадиям, численности, индекса накопления контингентов больных, числа радикально пролеченных пациентов; возрастная-половая структура смертности; одногодичная летальность (соотношение числа умерших в течение года к числу лиц с впервые установленным РЖ). Прогноз РЖ верифицирован по комплексу показателей выживаемости: 1. наблюдаемой (соотношение числа переживших контрольный срок к числу взятых под наблюдение); 2. скорректированной (учет смерти по основному онкологическому заболеванию); 3. относительной (соотношение расчетной и ожидаемой, по таблицам «дожития» Госкомстата) [3].

Результаты и обсуждение

Установлено абсолютное преобладание РЖ в структуре злокачественных новообразований желудка-13058 (99,72%) из 13095 при незначительном удельном весе неэпителиальных опухолей-37 (0,28%). Несмотря на некоторое снижение абсолютной численности контингентов раковых больных в 2008-2009 гг. в сравнении с 1990 г.-соответственно 4977, 4841 и 5173, расчетные (на 100000 населения) показатели заболеваемости РЖ повышались - 108,6, 105,4 и 103,4. Половая популяционная структура РЖ имела относительно однородный состав: 7095 (54,4%) мужчин, 5955 (45,6%) женщин, соотношение по полу-1,19, что также подтверждалось хронологически изученной численностью половых контингентов (рис. 1).

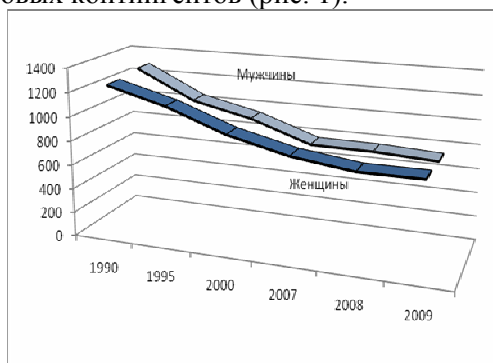


Рис. 1. Динамика половой структуры первично выявленных наблюдений РЖ (ПРР СПб; 1994-2006 гг.).

Очевидно, что с 1990 гг. по настоящее время прослеживается тенденция равномерного поражения пациентов обоего пола, что подтверждает сопоставимое гендерное соотношение: 0,97-1,19.

При этом возрастную популяционную структуру РЖ характеризует: наименьший удельный вес опухоли - у лиц моложе 44 лет (697/5,3%); прогрессивное возрастание - в интервале 45-59 лет (3056/23,4%); максимальная частота - у пациентов старше 60 лет (9297/71,2%). Общепопуляционная половая структура РЖ четко коррелирует с возрастным периодом до 59 лет при значительном преобладании мужчин-2287 (61%); женщин-1466 (39%), соотношение по полу-1,56. В то же время, наибольший контингент – пациенты

старше 60 лет – не имеет существенных половых различий: 4808 (52%) мужчин, 4489 (48%) женщин; соотношение – 1,07. Анализом операционного материала определено: отсутствие верификации стадий внутриорганный инвазии (p-T) в 1519 (11,64%) наблюдениях; предельно низкий удельный вес ранних форм опухоли - неинвазивных (carcinoma in situ-p-T0)-только 8 (0,06%) и начальных инвазивных (внутрислизистых, подслизистых-p-T1)-373 (3,23%). При этом структурную основу популяционного материала составляют наблюдения с глубоким прорастанием стенки желудка-11158 (96,69%), в том числе, интрамуральным (p-T2)-2807 (24,34%), субсерозным (p-T3)-4169 (36,15%), экстраорганным (с поражением диафрагмы, поджелудочной железы, селезенки, кишки)-p-T4 - 4182 (36,27%). Характерно, что удельный вес наблюдений с первично диагностированной IV-й стадией РЖ в 2009 г. сопоставим с аналогичным показателем 1990 г.-23,9% и 26,9%, что свидетельствует о стабильно поздней диагностике опухолевого роста.

Следует особо подчеркнуть отсутствие морфологически верифицированной гистологической формы (ГФ) ракового пролиферата в подавляющем большинстве представляемых в ПРР наблюдений РЖ-10744 (82,3%). При этом вместо ГФ в гистологическом заключении широко используется формулировка: «рак БДХ (без дополнительной характеристики)» (табл. 1).

Таблица 1.

**Гистологическая популяционная структура РЖ и принципы ее учета
(ПРР СПб; 1994 - 2006 г.г.)**

№ п/п	ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА РЖ (C16)	ПРИНЦИП ВЫДЕЛЕНИЯ	КОД (ВОЗ*/ МКБ)
1.	Рак in situ	Уровень инвазии	8140/2*
2.	Рак БДХ (без дополнительной характеристики)		
2.1.	Карцинома	Гистогенетический	M8010/3
2.2.	Аденокарцинома	Тот же	M8140/3
3.	Малигнизированный аденоматозный полип	Макроскопический	
3.1.	Аденокарцинома в аденоматозном полипе	Тот же	M8210/3
3.2.	Аденокарцинома в железисто-ворсинчатой аденоме	Тот же	M8263/3
4.	Аденокарцинома	Гистогенетический	
4.1.	Поверхностно распространяющаяся	Уровень инвазии, характер прогрессии	M8143/3
4.2.	Пластический линит	Тканевой реактивный (десмопластика)	M8142/3
4.3.	Скиррозная	Тот же	M8141/3
4.4.	Трабекулярная	Тканевой	M8190/3
4.5.	Аденоид-кистозная	Тканевой	M8200/3
4.6.	Тубулярная	Тканевой	8211/3*
4.7.	Солидная карцинома БДХ	Тканевой	M8230/3
4.8.	Папиллярная	Тканевой	8260/3*
4.9.	Ворсинчатая	Тканевой	M8262/3
4.10.	Цистаденокарцинома БДХ	Тканевой	M8440/3
4.11.	Ацинарно-клеточная	Цитологический	M8550/3
4.12.	Кишечного типа	Тканевой, прогностический (по P. Lauren)	8144/3*
4.13.	Светлоклеточная	Цитологический	M8310/3
4.14.	Муцинозная	Морфофункциональный (мукопластика)	8480/3*
4.15.	Слизеобразующая	Морфофункциональный	M8481/3

		(мукопластика)	
5.	Низкодифференцированный рак		
5.1.	Крупноклеточный	Цитологический	M8012/3
5.2.	Карцинома недифференцированная	Тканевой, цитологический	8020/3*
5.3.	Анапластическая БДХ	Цитологический	M8021/3
5.4.	Плеоморфная	Цитологический	M8022/3
5.5.	Гиганто-и веретенчатая	Цитологический	M8030/3
5.6.	Мелкоклеточная БДХ	Цитологический	8041/3*
5.7.	Диффузного типа	Тканевой, прогностический (по P. Lauren)	8145/3*
5.8.	Перстневидноклеточная	Цитологический, морфофункциональный	8490/3*
6.	<i>Редкая дифференцировка</i>		
6.1	Плоскоклеточная	Направление дифференцировки	8070/3*
6.1.1	Плоскоклеточная БДХ	Тот же	M8070/3
6.1.2.	Плоскоклеточная ороговевающая БДХ	Тот же; морфофункциональный (кератопластика)	M8071/3
6.1.3	Плоскоклеточная крупноклеточная неороговевающая	Тот же; цитологический; морфофункциональный	M8072/3
6.1.4	Плоскоклеточная мелкоклеточная неороговевающая	Тот же; цитологический; морфофункциональный	M8073/3
6.1.5.	Железисто-плоскоклеточная (адено-сквамозная)	Направление дифференцировки	8560/3*
6.2.	Переходно-клеточная	Направление дифференцировки	M8120/3
6.2.1.	Переходно-клеточная БДХ	Тот же	M8120/3

Примечание: * - соответствие классификационному коду ВОЗ (2000 г.).

Обнаруженная нами субъективная, не соответствующая классификации ВОЗ (2000 г.) [18] рубрификационная оценка РЖ касается всех исследуемых (половых, возрастных) популяционных групп. Показатель РЖ БДХ составляет: у мужчин - 5938 (45,5%); у женщин – 4806 (36,82%); у пациентов обоего пола моложе 59 лет – 2865 (21,95%), в том числе, у лиц моложе 44 лет – 3,66%, в возрасте 45 - 59 лет - 18,29%; у пациентов старше 60 лет – 7879 (60,37%).

Отсюда, верификация ГФ РЖ лишь в 2306 (17,7%) популяционных наблюдениях свидетельствует о существенных проблемах современного рубрификационного стандарта. Анализом госпитальной оценки опухолевого роста определен преимущественный субъективный подход к определению ГФ с использованием многочисленных (не менее 10) и разнонаправленных признаков: клинко-морфологических, макроскопических, гистогенетических, архитектурных, цитологических, морфофункциональных; по биологическому потенциалу, уровню инвазии, характеру прогрессии, степени десмопластической реакции.

При этом классификационным требованиям ВОЗ соответствует лишь 1931 из 2306 наблюдений - 14,80% от всей популяционной выборки. 1905 (98,65%) из 1931 наблюдения РЖ рубрифицировано по вариантным (описательным) признакам, из них: 662 (34,75%)-аденокарцинома различных направлений, уровней дифференцировки и морфофункциональной активности (тубулярная, папиллярная, муцинозная, низкодифференцированная), 1113 (57,64%)-перстневидноклеточная, 130 (6,73%)-редкая плоскоклеточная. По групповым (с выделением основных форм роста, по P.Lauren-ВОЗ) признакам выделено 26 (1,35%) пролифератов, из них-1 (0,05%)-кишечного типа, 25 (12,95%)-диффузных; по критериям международной классификации онкологических болезней (МКБ-О)-375 (16,26%) случаев РЖ [14, 18].

Установленная исследованием малочисленность наблюдений РЖ с верифицированной ГФ и разнонаправленность ее оценки, тем не менее, не исключали необходимости анализа:

половых, возрастных и прогностических особенностей РЖ. При этом в общей популяционной структуре РЖ обнаружено преобладание низкодифференцированных форм с диффузным типом роста-1691 наблюдений (12,94% от общей, 73,3%-от морфологически подтвержденной выборки), в том числе перстневидноклеточных и низкодифференцированных (недифференцированных, анапластических, плеоморфных, гиганто-, крупно-, мелкоклеточных)-соответственно 1113 (8,52%; 48,3%) и 578 (4,42%; 25,1%). Вариантные формы аденокарциномы отмечались редко-615 (4,71%; 26,67%) случаев.

Ряд выделенных ГФ РЖ коррелировал с полом и возрастом пациентов. В частности, низкодифференцированные, муцинозные и плоскоклеточные опухоли - с мужским (соответственно 301/2,30%, 13,05%; 58/0,44%, 2,51%; 86/0,65%, 3,72%); перстневидноклеточные и скirroзные - с женским (601/4,60%; 26,06%; 60/0,45%, 2,60%) (рис. 2 а).

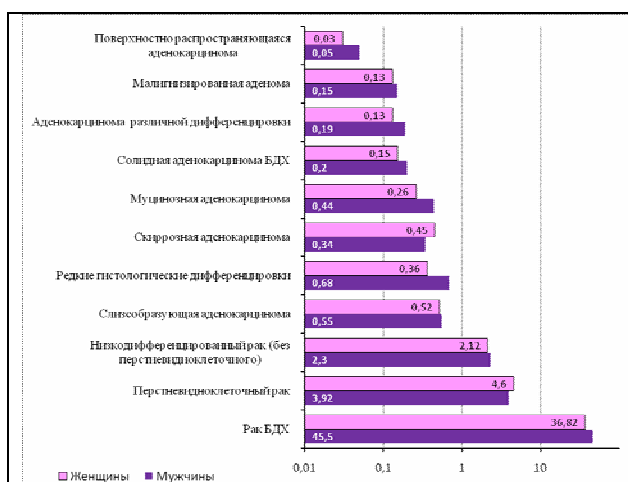


Рис. 2 а - с учетом пола.

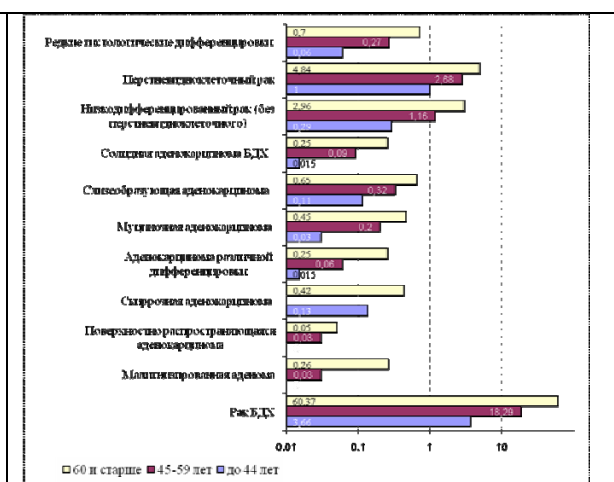


Рис. 2 б – с учетом возраста: до 44; 45 – 59; 60 лет и старше.

Рис. 2 а, б. Госпитальная популяционная гистологическая структура РЖ (ПРР СПб; 1994-2006 гг.).

Перстневидноклеточный и низкодифференцированный РЖ преобладал во всех возрастных группах: у лиц моложе 44 лет – соответственно 131 (1%/5,68%) и 39 (0,29%/1,69%); 45 – 59 лет – 350 (2,68%/15,17%) и 152 (1,16%/6,59%); старше 60 лет – 632 (4,84%/27,40%) и 387 (2,96%/16,78%) (рис. 2 б).

Прогностическая оценка РЖ, определяемая выживаемостью больных, свидетельствовала о высокой одногодичной летальности: в 2008 г.- 55,9, что несколько превышало уровень 1990 г.- 52,2. При прогрессивном снижении числа пациентов, переживших контрольные (1-3-5 лет) сроки, имела лучшая выживаемость женщин (рис. 3 а). Анализом одногодичной выживаемости с учетом ГФ РЖ установлена крайняя вариабельность показателей - 33,2%-100% (рис. 3 б).

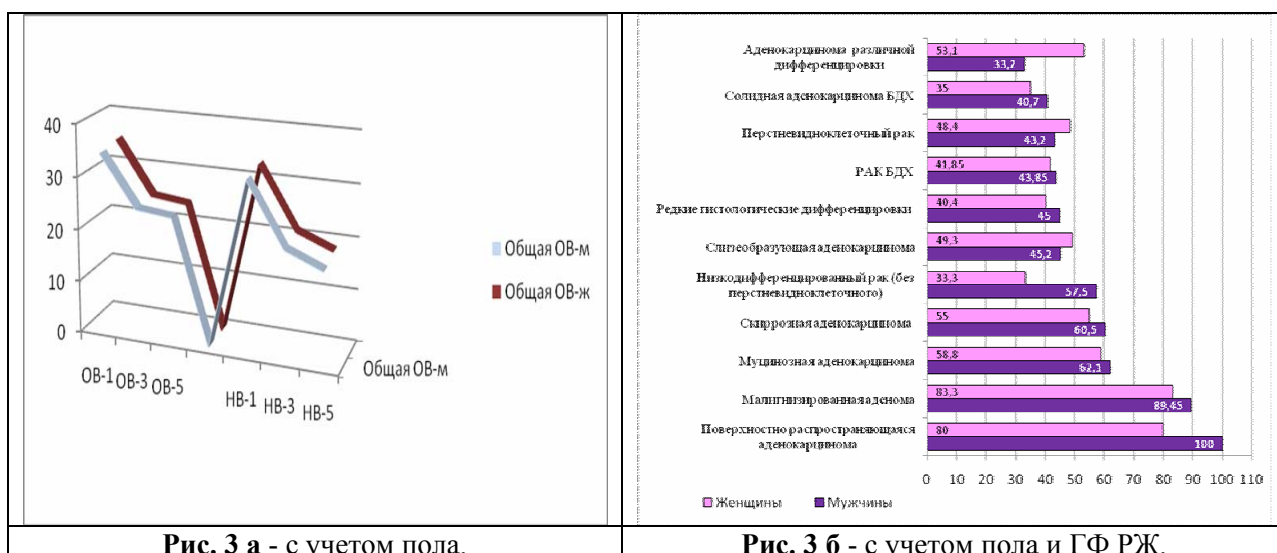


Рис. 3 а, б. Общая относительная (ОВ) и наблюдаемая (НВ) 1-3-5-летняя выживаемость при РЖ (ППР СПб, %; 1998-2006 гг.).

Очевидно, что оптимальная (100%-80%) выживаемость характеризовала ранние инвазивные формы РЖ, независимо от их гистогенеза. Снижение уровня дифференцировки в сочетании со склеротической трансформацией опухоли снижали выживаемость до 60,5% у мужчин, 55% - у женщин. При этом наихудший (43,85%-41,85%) прогноз в исследованных группах, независимо от пола пациентов, коррелировал с опухолью неустоановленного гистологического строения - РЖ «БДХ».

Выводы

Отсюда, комплексным многоплановым популяционным исследованием установлена стабилизация неблагоприятных медико-демографических возрастно-половых показателей РЖ. Проведен пересмотр современных контингентов риска по РЖ, включающих лиц старше 60 лет (9297/71,24%), независимо от пола, и мужчин моложе 59 лет (2287/17,52%). Установлены непреодолимые сложности сравнительной оценки РЖ по основным показателям, обусловленные: субъективным подходом к выделению ГФ; крайней неоднородностью опухолевой номенклатуры; преобладанием в валовом популяционном материале опухолей без верификации ГФ. Определено абсолютное преобладание вариантного подхода к госпитальной морфологической оценке РЖ над групповым, что составило 1905 (98,65%) и 26 (1,35%) наблюдений. Это положение с учетом крайне вариабельной органоспецифической опухолевой пролиферации предопределяет сложность сопоставительной клинко-морфологической, лечебно-тактической, прогностической и популяционной оценки РЖ. Перспективой оптимизации современного госпитального стандарта клинко-морфологического исследования РЖ является групповое (по основным формам роста) выделение ГФ, соответствующее расширенной классификационной системе ВОЗ-Р. Lauren (2000 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова И.А., Аничков Н.М. Комплексное изучение основных морфологических форм рака желудка в связи с показателями их прогностической оценки / И.А. Данилова, Н.М. Аничков // Арх. патол. - 2009. - Т. 71, № 5. - С. 27 - 31.
2. Калиновский В.П. Рак желудка: факторы риска, меры профилактики / В.П. Калиновский, А.Р. Шумаков, Е.И. Ткаченко // Мед. академ. журнал. - 2008. - Т. 8, № 4. - С. 86 - 97.
3. Комплекс программного обеспечения «Популяционный раковый регистр». Проблемы управления качеством онкологической помощи населению Российской Федерации / В.М. Мерабишвили и др. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Казань: Труды КОД МЗ РТ, 2007. - Т. 10. - С.105-109.
4. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт - Петербурге / В.М. Мерабишвили. - СПб: ООО «Издательско-полиграфическая компания «Коста», 2007. - 424 с.

5. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2008 году (заболеваемость, смертность, выживаемость). Ежегодник Популяционного ракового регистра / В.М. Мерабишвили, Ю.А. Щербук. - СПб., 2009. – 240 с.
6. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2009 году. Ежегодник Популяционного ракового регистра / В.М. Мерабишвили, Ю.А. Щербук. - СПб.: ООО «А-ВИР», ООО ИПК «Коста», 2010. – 224 с.
7. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость, смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М., 2010. – 256 с.
8. Brenner H. Epidemiology of stomach cancer / H. Brenner, D. Rothenbacher, V. Arndt // *Methods Mol Biol.* – 2009. – Vol. 472. – P. 467 – 477.
9. Crew K.D. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies / K.D. Crew, A.I. Neugut // *Semin Oncol.* – 2004. - Vol. 31. – P. 450 - 464.
10. Crew K.D. Epidemiology of gastric cancer / K.D. Crew, Neugut A.I. // *World J. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 12. - P. 354-362.
11. Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay / E. De Stefani et al. // *Gastric Cancer.* – 2004. - Vol. 7, № 4. – P. 211 – 220.
12. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary / M. Sant et al. // *Eur. J Cancer.* – 2009. - Vol. 45, № 6. – P. 931 - 991.
13. Gurbuz Y. Comparison of pathological features of gastric carcinoma in Turkey and Germany / Y. Gurbuz, G. Kloppel // *J Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 2005. - Vol. 24, № 4. – P. 271 – 280.
14. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a Histo-Clinical Classification / P. Lauren // *Acta Path. et Microbiol. Scand.* – 1965. - Vol. 64. - P. 31-49.
15. Lochhead P. Gastric cancer / P. Lochhead, E.M. El-Omar // *Br. Med. Bull.* – 2008. - Vol. 85. – P. 87 - 100.
16. Plummer M. Epidemiology of gastric cancer / M. Plummer, S. Franceschi, N. Munoz // *IARC Sci. Publ.* – 2004. - Vol. 157. - P. 311 – 326.
17. Recent patterns in gastric cancer: a global overview / P. Bertuccio et al. // *Int. J. Cancer.* – 2009. - Vol. 125, № 3. - P. 666 – 673.
18. Hamilton S.R. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System / Eds. S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen // *World Health Classification of Tumours: International Agency for Research on Cancer.* – Lyon: IARC, 2000. - P. 38 – 44.

STATE AND PROSPECTS OF THE MODERN CLINICO-MORPHOLOGICAL POPULATION ESTIMATION OF GASTRIC CARCINOMA

I. A. Danilova

The major age-gender, histological, prognostic features of gastric carcinoma were revealed by complex population-based analysis of 13095 current and retrospective (1994-2006) surgical cases. Are revealed: risk contingents; relative density of morphologically verified cases; level of invasive growth at the moment of research; methodological qualitative - quantitative principles of hospital alternative distribution of tumor histology by WHO classification (2000) that, with the account of organ-specific variability of cancerous proliferation, predetermines difficulties of comparative clinico-morphological medico-tactical prognostic and population gastric carcinoma estimation. Prospects of optimization for the modern hospital standard of clinico-morphological gastric carcinoma research are planned with the preference group (under the basic forms of cancer growth) allocation of histological forms of tumor, based on WHO-P. Lauren system (2000).

Key words: gastric cancer, clinical and morphological assessment, population.

ДАНИЛОВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА – доцент кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургской государственной академии им. И.И. Мечникова, зам. декана факультета иностранных учащихся, член Ученого Совета лечебного факультета СПбГМА.

E-mail: IMD@rambler.ru; мобильный тел. – 8-905-2728753.