

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов, А.Г. Давтян

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития России, г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4,
e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru*

При сравнительном анализе клинических особенностей и закономерностей метастазирования недифференцированного рака желудка и дифференцированной аденокарциномы показано, что недифференцированный рак представляет собой особую разновидность опухоли желудка, значительно отличающуюся от «классической» дифференцированной аденокарциномы не только по морфологическому строению, но и клиническим проявлениям, а также особенностям метастазирования. Недифференцированный рак желудка имеет постоянную тенденцию к росту показателей заболеваемости, чаще встречается в более молодом возрасте, а также у женщин, значительно чаще тотально поражает желудок, имеет большие размеры, характеризуется преобладанием инфильтративных форм и ранним местным и регионарным распространением. Основным путем прогрессирования недифференцированного рака желудка является перитонеальная диссеминация, в то время как дифференцированной аденокарциномы – гематогенные метастазы, преимущественно в печени. Выявленные закономерности следует учитывать при планировании объема оперативного вмешательства, а также выборе нео/адьювантной терапии у больных различными морфологическими вариантами рака желудка.

Ключевые слова: недифференцированный рак желудка, дифференцированная аденокарцинома, клинические особенности, рецидивы и метастазы, вторые опухоли.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF METASTASIS OF DIFFERENTIATED ADENOCARCINOMA AND UNDIFFERENTIATED GASTRIC CANCER

V.Yu. Scoropad, B.A. Berdov, A.G. Davtyan
*Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru*

The comparative analysis of clinical manifestations of metastasis in undifferentiated gastric cancer and differentiated adenocarcinoma showed that undifferentiated cancer represents a special kind of gastric tumor significantly differed from «classic» differentiated adenocarcinoma not only by morphological structure but also by clinical manifestations of metastatic disease. Undifferentiated gastric cancer has a tendency towards increased incidence and occurs more frequently in younger patients and in women, more often affects the stomach totally, has big sizes and is characterized by predominance of infiltrative forms and early local and regional metastasis. The major way of undifferentiated gastric cancer progression is peritoneal dissemination, while in differentiated adenocarcinoma, it is hematogenous metastasis mainly in the liver. The detected characteristics should be considered in planning the extent of surgery and in choosing neo/adjuvant chemotherapy for patients with different morphological types of gastric cancer.

Key words: undifferentiated gastric cancer, differentiated adenocarcinoma, clinical manifestations, recurrence and metastases, secondary tumors.

На протяжении второй половины XX и начала XXI века заболеваемость раком желудка (РЖ) неуклонно снижается, однако до настоящего времени ежегодно в мире регистрируют около 800 тысяч новых случаев РЖ. Заболеваемость раком желудка значительно варьирует в различных ре-

гионах мира; наиболее высокая (30–85 случаев на 100 тыс. населения) отмечается в Японии и странах Юго-Восточной Азии, Южной и Центральной Америки, а также в России и странах бывшего СССР. В Российской Федерации рак желудка занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости.

Поздняя диагностика и неудовлетворительные результаты лечения приводят к тому, что летальность больных в течение года с момента установления диагноза остается очень высокой и в 2010 г. составила 53,3 % [7, 8].

Несмотря на глобальное снижение заболеваемости, в структуре рака желудка отмечаются негативные с точки зрения прогноза и результатов лечения тенденции. Так, зарегистрирован рост числа опухолей диффузного типа, к которому относится недифференцированный рак желудка (НРЖ) [7, 11]. По данным ряда авторов, НРЖ имеет целый ряд особенностей, отличающих его от других гистологических форм рака желудка [1, 3, 4, 9, 13, 17, 18]. В то же время в связи с относительно низкой частотой операбельных форм НРЖ работ, специально посвященных данной проблеме, крайне мало, и они основаны на незначительном клиническом материале. Таким образом, до настоящего времени НРЖ остается самым малоизученным морфологическим вариантом рака желудка.

Как правило, в отечественных и зарубежных исследованиях принято сравнивать «НРЖ» и «не-НРЖ». На наш взгляд, это не совсем верно, так как опухоли, имеющие строение низкодифференцированной аденокарциномы и перстневидно-клеточного рака, как правило, являясь полиморфными, часто включая, в том числе, и фрагменты недифференцированного рака [3]. Поэтому мы сочли целесообразным провести сравнение НРЖ с дифференцированной аденокарциномой (G_{1-2}).

Цель исследования – провести сравнительный анализ клинических проявлений, а также особенностей метастазирования НРЖ и дифференцированных форм рака желудка.

Материал и методы

В ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития РФ за период с 1972 по 2011 г. находились на обследовании и лечении 1304 больных раком желудка, которым были выполнены радикальные либо паллиативные в резекционном объеме оперативные вмешательства. Из них у 118 (9 %) больных был морфологически установлен диагноз НРЖ, у 508 (39 %) – дифференцированной аденокарциномы (G_{1-2}). В работе использованы следующие классификации рака желудка: TNM (7-е издание UICC, 2009 г.), макроскопическая классификация по Borrmann, международная гистологическая классификация.

Для статистической обработки был применен лицензионный коммерческий биомедицинский пакет Prism 3 (Graph Pad Software, Inc., США). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера (двусторонний тест) и χ^2 для независимых переменных. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке частоты НРЖ и дифференцированной аденокарциномы среди оперированных больных в сроки с 1972 по 2011 г. установлено, что доля НРЖ имеет постоянную тенденцию к росту – с 6,5 % в 70–80-е годы прошлого века до 11,2 % в настоящее время (рис. 1). Различия между данными временными периодами статистически значимы ($p = 0,018$). При этом частота дифференцированных форм практически не изменилась. Полученные данные хорошо коррелируют с результатами Y.B. Ding et al. [11], которые показали достоверное увеличение количества больных низко- и недифференцированным раком желудка в период с 1994 по 2003 г. ($p < 0,01$). I. Sargan et al. [17] утверждают, что доля НРЖ в общей структуре морфологических форм рака желудка в настоящее время составляет > 8 %.

Сравнительный анализ поло-возрастных особенностей выявил определенные демографические закономерности у больных НРЖ. Если при НРЖ соотношение мужчин и женщин было равным – 51 % и 49 %, то среди больных, опухоли которых имели строение дифференцированной аденокарциномы, мужчин было практически в 2 раза больше – 64 %

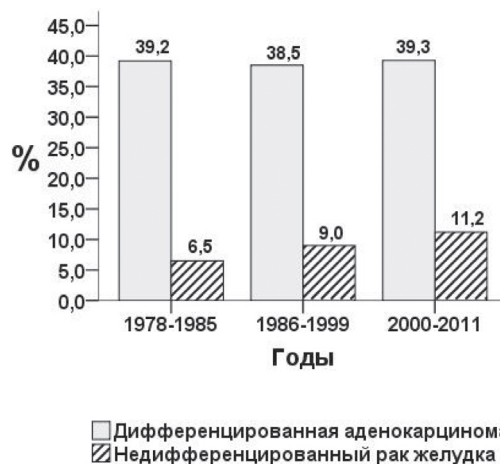


Рис. 1. Частота НРЖ и дифференцированной аденокарциномы среди больных, оперированных по поводу рака желудка в период с 1972 по 2011 г.

и 36 %, различия статистически значимы ($p=0,011$). Ранее подобные тенденции были нами выявлены у больных перстневидно-клеточным раком желудка, что рядом авторов связывается с гормональной зависимостью этих новообразований. В отношении НРЖ данное наблюдение нуждается в дальнейшем изучении. Больные НРЖ были статистически достоверно моложе, чем пациенты с дифференцированной аденокарциномой, средний возраст составил 54 и 60 лет соответственно. Больные НРЖ до 40 лет составили 11 %, в возрасте 41–60 лет – 61 %, старше 61 года – 28 %, при дифференцированной аденокарциноме эти показатели были 4; 46; 50 % соответственно ($p<0,0001$). Таким образом, в отличие от дифференцированной аденокарциномы, НРЖ наблюдался в более молодом возрасте и с большей частотой у женщин. Подобные демографические особенности были отмечены и другими авторами [13, 14, 18].

Анализ зависимости локализации опухоли в желудке показал, что для НРЖ было характерно более редкое расположение опухоли в дистальном отделе, чем для дифференцированных форм аденокарциномы, – в 33 % и 51 % и более частое в средней трети желудка – в 30 % и 21 % соответственно. Наиболее выраженные отличия имели место в частоте тотального поражения желудка (либо его культи при раке культи желудка), которая у больных НРЖ выявлялась в 6 раз чаще – в 18 % и 3 % соответственно. F.X. Li et al. [15] проанализировали данные о 138 больных раком культи желудка и показали, что у большинства (83 %) наблюдался недифференцированный рак. С.Н. Неред и соавт. [5] также установили, что микроскопическая структура опухоли при тотальном поражении желудка значимо чаще, чем в общей группе, была представлена НРЖ – 24,5 % против 11 %.

Размер опухолевого поражения при НРЖ был существенно больше, чем при дифференцированных формах, в среднем 7,4 см против 4,9 см. Опухоли размером более 6,0 см у больных НРЖ встречались значимо чаще – 51 % против 28 %, а опухоли менее 2,0 см реже – 11 % и 23 %. Н. Saito et al. [16] исследовали 1473 больных раком желудка и также установили, что наибольший (более 8 см) размер опухоли чаще наблюдался у пациентов НРЖ.

Изучение макроскопического типа роста опухоли показало, что для НРЖ было характерно значительное преобладание инфильтративных форм

над экзофитными. Так, I–II типы по классификации Боррманн при НРЖ встречались в 19 %, при дифференцированной аденокарциноме – в 33 %, тогда как III–IV типы – в 69 % против 29 % соответственно ($p<0,0001$).

При анализе распределения больных НРЖ и дифференцированной аденокарциномой по категориям TNM установлено, что у больных НРЖ поражение слизистого и подслизистого слоев стенки желудка наблюдалось значимо реже, чем при дифференцированной аденокарциноме – 8 % и 28 % (табл. 1). Распространение опухоли на субсерозный слой и далее значимо чаще отмечалось у больных НРЖ, достигая наибольших различий при прорастании серозной оболочки и инвазии в окружающие органы – 52 % и 32 % ($p<0,0001$). В.В. Серов и соавт. [6] в своих исследованиях выявили определенную связь между гистологическим строением и глубиной инвазии рака желудка. Так, при расположении опухоли в пределах слизистой оболочки НРЖ обнаруживался почти в 2 раза реже, а высокодифференцированная аденокарцинома – в 2 раза чаще, чем при опухолях, прорастающих в подслизистый слой. А.М. Карачун [2] при анализе данных о 223 больных местнораспространенным (pT_{4b}) РЖ в зависимости от степени дифференцировки опухоли показал, что у больных НРЖ по сравнению с дифференцированной аденокарциномой чаще имеет место распространение опухоли на два и более органа – 46 % и 33–35 % и реже – на один орган – 54 % и 64–66 % соответственно. Автором высказывается мнение, что низко- и недифференцированное строение РЖ является одним из основных факторов риска местного распространения. А.М. Лазарев и соавт. [3] показали, что при аденокарциноме поражение слизистого, подслизистого и мышечного слоев стенки желудка встречается в 56 %, тогда как при РЖ сложного строения, имеющего в 90 % компонент НРЖ, – в 41 %. Прорастание серозной оболочки и инвазия в окружающие желудок структуры наблюдались в 43 % и 69 % случаев соответственно. При этом у больных раком сложного строения метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов встречается значимо чаще – 67,2 %, чем при аденокарциноме – 38,6 %. Таким образом, для НРЖ по сравнению с дифференцированной аденокарциномой характерно меньшее число ранних форм рака желудка и большее – местно- и регионарно-распространенных.

В нашем исследовании частота лимфогенного метастазирования при НРЖ была выше, чем при дифференцированной аденокарциноме (табл. 1), также значимо выше была доля массивного поражения (7 и более лимфатических узлов, $pN_{3a/b}$) – 12 % и 4 %. П.В. Юшков [9] при исследовании 200 препаратов, удаленных при операциях по поводу рака желудка, а также результатов аутопсий 80 умерших от рака желудка, отметил, что именно для НРЖ характерно наиболее частое и обширное лимфогенное метастазирование. М. Degiuli et al. [10] также показали, что у 399 радикально оперированных больных РЖ метастазирование в регионарные лимфоузлы значимо чаще имело место при недифференцированном раке желудка по сравнению с другими морфологическими вариантами.

Отдаленные метастазы у больных, оперированных по поводу НРЖ, встречались значимо чаще, чем при дифференцированной аденокарциноме – 9 % и 4 % ($p=0,013$). При дифференцированной аденокарциноме преобладали метастазы в печень, у больных НРЖ – по брюшине и в яичники. К. Hanazaki et al. [12] представили ретроспективное сравнение 2 групп больных генерализованным раком желудка, из них 84 пациентам выполнялась паллиативная гастрэктомия, 100 больных оперативного лечения не получали. Показано, что большая степень генерализации опухоли и невозможность выполнить паллиативную операцию были связаны с рядом факторов, в том числе с недифференцированным строением опухоли и более частым развитием в этом случае перитонеальной диссеминации.

Существенные различия выявлены и в распределении больных по стадиям: при НРЖ по сравнению с аденокарциномой было значимо больше новообразований IIIA, IIIB, IIIC и IV стадий – 46 % и 22 %, но меньше пациентов с ранними (IA и IB) стадиями – 20 % и 45 % ($p<0,0001$). М.С. Громов и соавт. [1] у 800 больных распространенным раком желудка ($T_{2-4}N_{1-3}M_1$) обнаружили НРЖ более чем в 33 % случаев, что значительно превышает показатели его частоты у радикально оперированных больных и свидетельствует о более агрессивном поведении данной морфологической разновидности рака желудка.

Нами изучена частота развития полинеоплазий в зависимости от морфологии рака желудка. Оказалось, что частота вторых опухолей у больных НРЖ статистически достоверно ниже, чем при дифференцированной аденокарциноме – 3,4 % и 9,6 % ($p=0,027$). Причем эти различия выявлены как при синхронных, так при метакронных опухолях. Данный факт нуждается в дальнейшем исследовании и объяснении.

Закономерности метастазирования после потенциально радикальных операций изучены у 30 больных НРЖ и 73 больных дифференцированной аденокарциномой (табл. 2). Во всех случаях они были подтверждены в МРНЦ методами визуализации, при повторной операции либо при вскрытии. Морфологическая верификация рецидива была получена более чем у половины больных. Пути метастазирования рака желудка напрямую зависели от морфологического строения опухоли (различия статистически значимы). Для НРЖ характерно

Таблица 1

Распределение больных по категориям TNM

Стадия по TNM	НРЖ (n=118)	Дифференцированная аденокарцинома (n=508)	p
T_{1a}	2 (2 %)	61 (12 %)	<0,0001
T_{1b}	7 (6 %)	75 (16 %)	
T_2	22 (19 %)	125 (24 %)	
T_3	25 (21 %)	84 (16 %)	
T_{4a}	55 (46 %)	148 (29 %)	
T_{4b}	7 (6 %)	15 (3 %)	=0,0168
N_0	70 (59 %)	351 (69 %)	
N_1	21 (18 %)	84 (16 %)	
N_2	13 (11 %)	50 (10 %)	
$N_{3a/b}$	14 (12 %)	23 (4 %)	
M_0	107 (91 %)	490 (96 %)	=0,013
M_1	11 (9 %)	18 (4 %)	

Таблица 2

Локализация отдаленных метастазов у больных НРЖ и дифференцированной аденокарциномой

Вид метастазов	НРЖ (n=30)	Дифференцированная аденокарцинома (n=73)	p
Гематогенные	5 (17 %)	45 (62 %)	<0,0001
Перитонеальные	23 (77 %)	19 (26 %)	
Лимфогенные*	2 (6 %)	9 (12 %)	

Примечание: * – изолированное поражение отдаленных групп лимфатических узлов (парааортальных, медиастинальных, левых надключичных и др.).

абсолютное преобладание перитонеальных метастазов, в том числе метастазов в яичники. При дифференцированной аденокарциноме доминировал гематогенный путь метастазирования (преимущественно в печень), также в 2 раза чаще наблюдалось изолированное поражение отдаленных лимфатических узлов, включая экстраабдоминальные. Сочетание гематогенного и перитонеального метастазирования было исключительно редким для обоих морфологических вариантов. Рядом авторов установлено, что имплантационное метастазирование значимо чаще развивается при НРЖ, чем при дифференцированной аденокарциноме. При этом аденокарцинома чаще метастазирует в печень, чем НРЖ [4, 13, 17].

Заключение

Таким образом, НРЖ представляет собой особую разновидность рака желудка, значительно отличающуюся от «классической» дифференцированной аденокарциномы не только по морфологическому строению, но и клиническими проявлениями, а также особенностями метастазирования. Заболеваемость НРЖ имеет постоянную тенденцию к росту; чаще встречается в более молодом возрасте и у больных женского пола, значительно чаще тотально поражает желудок, имеет большие размеры, характеризуется преобладанием инфильтративных форм, имеет склонность к раннему местному и регионарному распространению. Основным путем прогрессирования НРЖ является перитонеальное метастазирование. Выявленные закономерности следует учитывать при планировании объема оперативного вмешательства, а также выборе неоадьювантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громов М.С., Александров В.М., Кулаков В.И. и др. Диагностика и лечение распространенного рака желудка // Хирургия. 2003. № 4. С. 20–23.
2. Карачун А.М. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированных хирургических вмешательств по поводу

местнораспространенного рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 1 (43). С. 51–55.

3. Лазарев А.Ф., Климачев В.В., Авдалян А.М. Клинико-морфологические аспекты и прогноз рака желудка сложного гистологического строения // Российский онкологический журнал. 2003. № 3. С. 11–15.

4. Неред С.Н., Клименков А.А. Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51, № 1. С. 75–80.

5. Неред С.Н., Клименков А.А., Стилиди И.С. и др. «Тотальный» рак желудка: Клинико-морфологические особенности и результаты хирургического лечения // Российский онкологический журнал. 2007. № 3. С. 13–18.

6. Серов В.В., Золотаревский В.Б., Берестова А.В. Ранний рак желудка: морфология, гисто- и морфогенез // Архив патологии. 1990. № 5. С. 70–74.

7. Степанов И.В., Завьялова М.В., Григорьева Е.С. и др. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типа карцином желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4 (4). С. 55–66.

8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М., 2011. 188 с.

9. Юшков П.В. Зависимость особенностей отдаленного метастазирования и прогноза рака желудка от гистологического типа первичной опухоли и объема регионарных лимфогенных метастазов // Архив патологии. 1996. № 4. С. 36–38.

10. Degiuli M., Borasi A., Forchino F. et al. Lymph-nodal ratio in gastric cancer staging system // Minerva Chir. 2011. Vol. 66 (3). P. 177–182.

11. Ding Y. B., Xia T.S., Wu J. D. et al. Surgical outcomes for gastric cancer of a single institute in southeast China // Am. J. Surg. 2011. Vol. 203 (2). P. 217–221.

12. Hanazaki K., Sodeyama H., Mochizuki Y. et al. Palliative gastrectomy for advanced gastric cancer // Hepatogastroenterology. 2001. Vol. 48 (37). P. 285–289.

13. Kunisaki C., Akiyama H., Nomura M. et al. Clinicopathological features of gastric carcinoma in younger and middle-aged patients: a comparative study // J. Gastrointest. Surg. 2006. Vol. 10 (7). P. 1023–1032.

14. Lai J.F., Kim S., Li C. et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis for young gastric adenocarcinoma patients after curative resection // Ann. Surg. Oncol. 2008. Vol. 15 (5). P. 1464–1469.

15. Li F.X., Zhang R.P., Zhao J.Z., Wang G. A retrospective analysis of clinicopathological characteristics and prognostic factors of gastric stump cancer // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2011. Vol. 49 (3). P. 204–207.

16. Saito H., Osaki T., Murakami D. et al. Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer // Am. J. Surg. 2006. Vol. 192 (3). P. 296–300.

17. Sargan I., Motoc A., Vaida M.A. et al. Anatomic and pathological aspects in the pathology of malignant gastric tumors // Rom. J. Morphol. Embryol. 2006. Vol. 47 (2). P. 163–168.

18. Yu J., Zhao Q. The demographic characteristics of histological types of gastric cancer with gender, age, and tumor location // J. Gastrointest. Cancer. 2009. Vol. 40 (3–4). P. 98–100.

Поступила 16.04.12