

Юбилейная научно-практическая конференция,
посвященная 310 - летию анатомического театра
Московского госпиталя

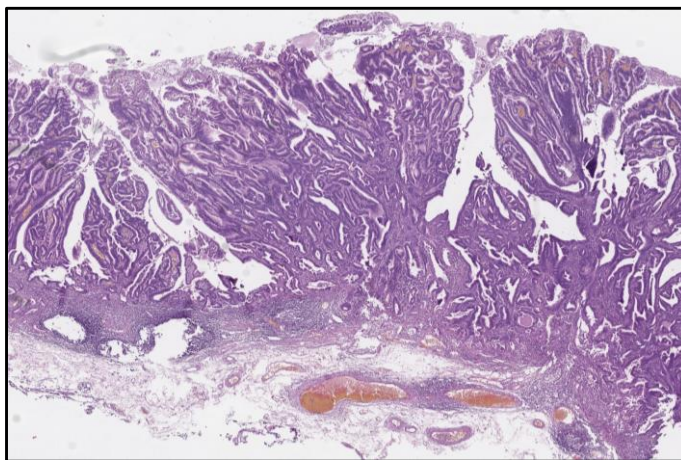
Москва, 23-25 ноября 2017

Клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты раннего рака желудка

д.м.н., профессор

Михалёва Людмила Михайловна

Ранний рак желудка – инвазивная карцинома,
ограниченная слизистой оболочкой или слизистой
оболочкой и подслизистой основой, независимо от
вовлечения регионарных лимфатических узлов

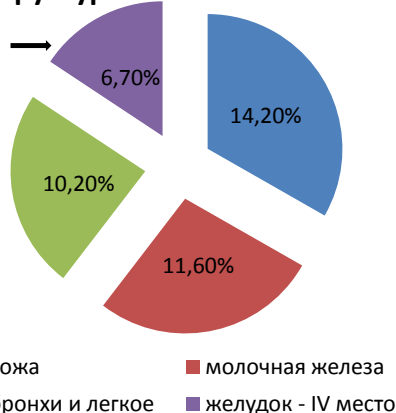


Эпидемиология

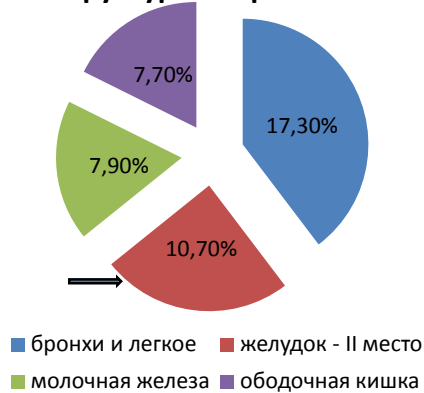
Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн новых случаев и более 700 тысяч смертей от РЖ. Вместе с тем, в России, как и во всем мире, наблюдается отчетливая тенденция к снижению заболеваемости и смертности РЖ. Так, если взять последнее десятилетие, то количество заболевших РЖ в России снизилось с 45000 до 37000 человек, а умерших от РЖ - с 40000 до 31000 человек.

Однако, несмотря на такие существенные изменения, актуальность РЖ остается чрезвычайно высокой.

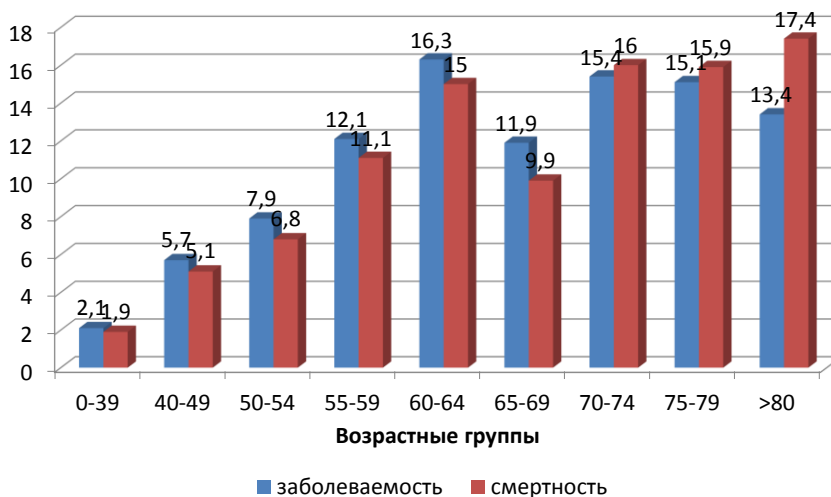
Структура заболеваемости



Структура смертности



Возрастной состав заболевших и умерших от РЖ в России



Выявление РЖ в зависимости от стадии заболевания

I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	Неизвестно
~10%	~20%	~25%	~40%	~5%

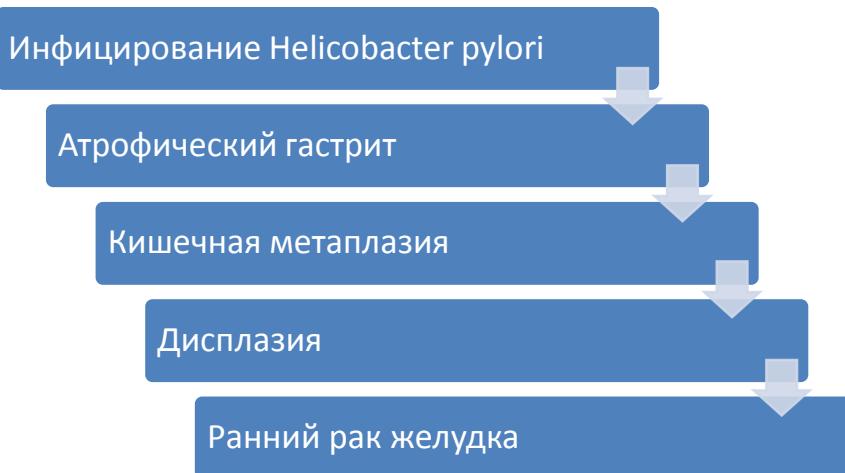
Известно, что при удалении злокачественной опухоли желудка в ранней стадии показатель 5-летней выживаемости может составлять около 100%.

Частота развития рецидивов при раннем РЖ значительно ниже, чем при более распространенных формах и составляет от 0,3 до 7,5 %**.

* Левицкий А.В. Особенности распространения, лимфогенного метастазирования и результаты хирургического лечения больных ранним раком желудка: Автореф. Дисс...к.м.н. – М., 2009. -173с

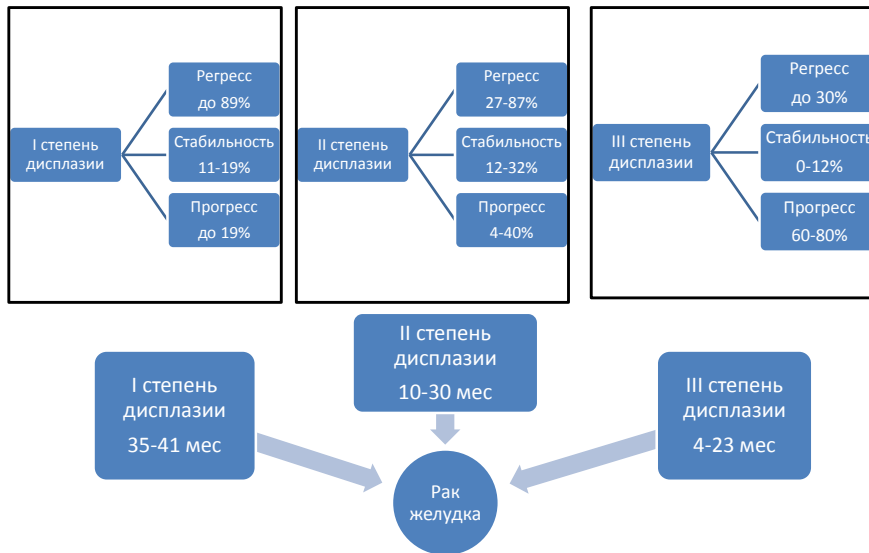
** Min Jung Jo, Ji Yeon Park, Joon Seon Song, Myeong-Cherl Kook at all. Biopathologic features and clinical significance of micrometastasis in the lymph node of early gastric cancer. //World J Gastroenterol. 2015; 21(2): 667-674

Нет единой причины, ответственной за развитие РЖ, существует много факторов, которые могут способствовать его развитию. Большинство исследователей сходятся во мнении о ведущей роли Нр в повреждении слизистой оболочки желудка и генетическим факторам. Помимо самого факта инфицирования Нр, важную роль в этиологии РЖ имеет вирулентность бактерии. Однако считается, что Нр-инфекция играет роль только на начальных этапах канцерогенеза, как бы его «запускает». Наиболее упрощенная схема развития РЖ кишечного типа сводится к следующему каскаду изменений:



Дисплазия и рак желудка*

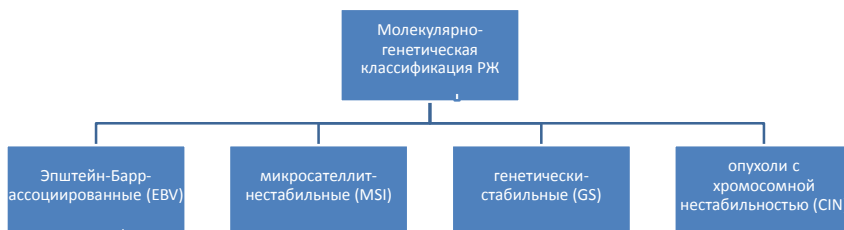
*1. Farinati F, Rugge M, Di Mario F, et al. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. *Endoscopy* 1993;25:261-4; 2. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, et al. Gastric dysplasia. A follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1714-19; 3. Saraga E-P, Gardiol D, Costa J. Gastric dysplasia. A histologic follow-up study. *Am J Surg Pathol* 1987;11:788-96; 4. Ferritta AM, Comin U, Terruzzi V, et al. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. *Endoscopy* 1993;25:265-8; 5. Rugge M, Farinati F, Di Mario F, et al. Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the interdisciplinary group on gastric epithelial dysplasia. *Hum Pathol* 1991;22:1002-8.



Молекулярно-генетические нарушения

Единого молекулярно-генетического маркера, лежащего в основе канцерогенеза РЖ, в настоящее время нет.

Наиболее масштабные классификации РЖ разработаны Cancer Genome Atlas (TCGA) и Asian Cancer Research Group (ACRG)



Следует отметить, что наилучшим клиническим прогнозом обладают опухоли с микросателлитной нестабильностью, в то время как генетически стабильные опухоли по прогнозу выживаемости и вероятности рецидивов наихудшие.

Молекулярно-генетические нарушения

- Относительно частая амплификация гена Her-2 (около 20%) имеет практическое значение в качестве маркера эффективности анти- Her-2 таргетной терапии, однако не является независимым прогностическим фактором
- В отличие от большинства аденокарцином органов пищеварения, аденокарциномы желудка редко несут мутации гена KRAS 12,13 кодонов (около 4%), однако ассоциируется в плохим прогнозом

Своевременное выявление РРЖ способствует не только эффективному лечению, но и проведению органосохраняющих операций, что дает возможность снизить показатели инвалидизации и сохранить качество жизни пациентов

Хирургические методы лечения

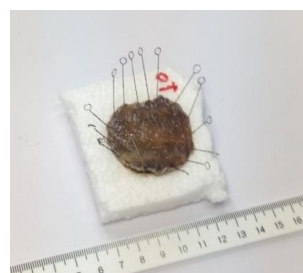
- Ранее золотым стандартом для лечения РЖ являлась субтотальная резекция желудка или гастрэктомия с лимфодиссекцией регионарных лимфоузлов D2, однако данная операция сильно влияет на качество жизни пациентов. Для лечения РРЖ с минимальным риском метастазирования в регионарные лимфатические узлы методом выбора является эндоскопическая резекция слизистой (EMR) и эндоскопическая субмукозная диссекция (ESD).



Субтотальная резекция



Гастрэктомия

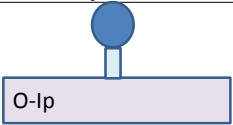







Эндоскопическая субмукозная диссекция

Критерии отбора больных для эндоскопической резекции слизистой оболочки:

- инвазия в пределах слизистой оболочки (включая рак *in situ*; T1a);
- аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки;
- I, IIa–b тип опухоли размером до 2 см без изъязвления;
- отсутствие клинически определяемых (эндоУЗИ, РКТ) метастазов в регионарные лимфоузлы;
- отсутствие лимфоваскулярной инвазии.

**Эндоскопическая классификация поверхностных новообразований желудка
(Парижская классификация, 2002)**

I Выступающие	II Поверхностные	III Углубленные
 <p>O-Ip на ножке</p>	 <p>O-IIa приподнятые</p>	 <p>O-III изъязвленные</p>
 <p>O-Is на широком основании</p>	 <p>O-IIb плоские</p>	
	 <p>O-IIc углубленные</p>	

Классификация раннего рака желудка

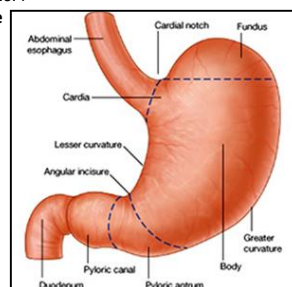
TNM-классификация злокачественных опухолей (7 издание):

- 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
- *при T1b необходимо оценивать глубину инвазии опухоли в подслизистую основу: 500 мкм.

Классификация раннего рака желудка

Международная классификация болезней-10 – C16.0-C16.9

- **C16.0 Кардии** - Кардиального отверстия Кардиально-пищеводного соединения Гастропищеводного соединения Пищевода и желудка
- **C16.1 Дна желудка**
- **C16.2 Тела желудка**
- **C16.3 Преддверия привратника** - Преддверия желудка
- **C16.4 Привратника** - Предпривратника Канала привратника
- **C16.5 Малой кривизны желудка неуточненной части** - Малой кривизны желудка, не классифицированное в подрубриках C16.1-C16.4
- **C16.6 Большой кривизны желудка неуточненной части** - Большой кривизны желудка, не классифицированное в подрубриках C16.0-16.4
- **C16.8 Поражение желудка, выходящее за пределы одной и более**
- вышеуказанных локализаций [см. примечание 5 на с. 179]
- **C16.9 Желудка неуточненной локализации**
- Карцинома желудка БДУ



Собственное исследование

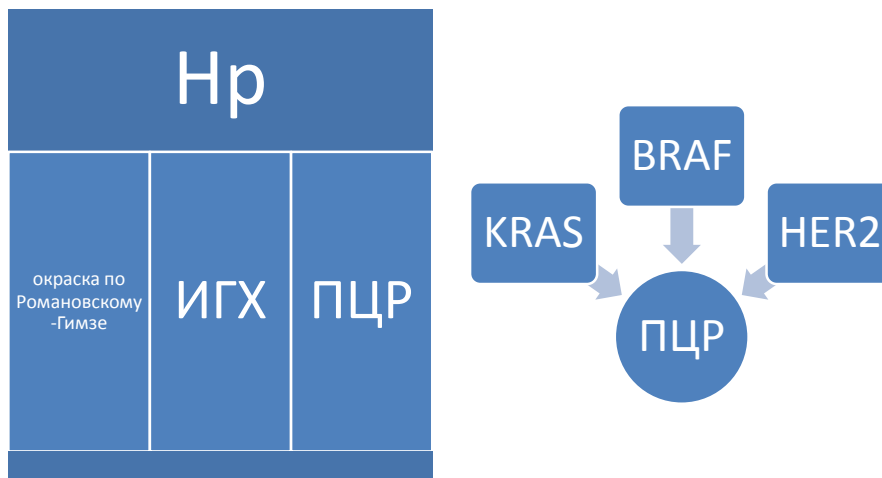
Материалом для исследования послужили фрагменты опухолевой ткани желудка, удаленные у пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 2013 по 2017годы.

Всего на исследование было отобрано **108** случаев эпителиальных новообразований желудка, из них у 20 было проведено комплексное патоморфологическое, ИГХ-исследования и ПЦР в режиме реального времени.

Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, PAS/AB



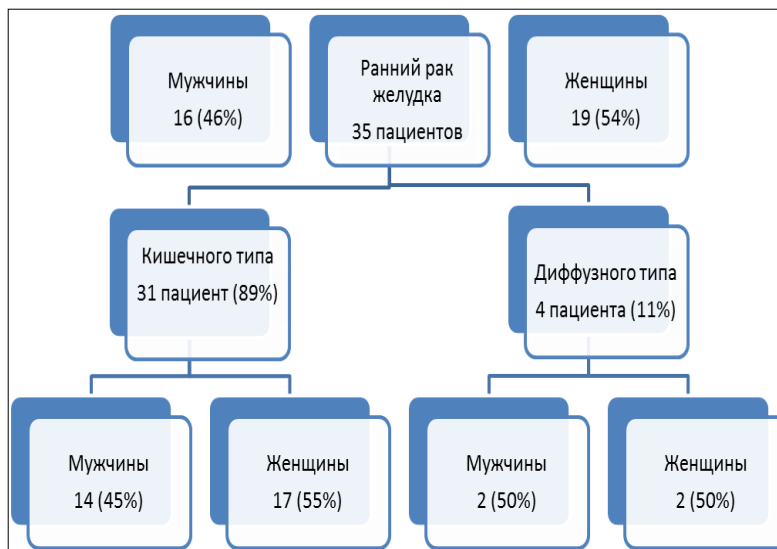
Методы исследования



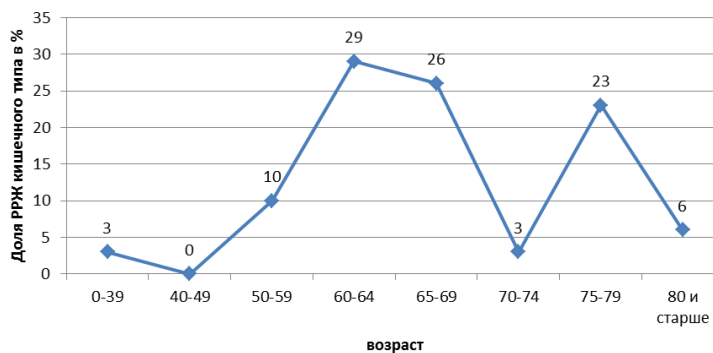
Иммуногистохимическое исследование

- CK8/18
 - CK7
 - Muc-1
 - Muc-2
 - Muc-5AC
 - p53
- для оценки фенотипа опухоли
- CD34 - для выявления раковых эмболов в просвете кровеносных сосудов
 - D2-40 - для выявления раковых эмболов в просвете лимфатических сосудов
 - Desmin - для оценки целостности мышечной пластинки слизистой оболочки

РАННИЙ РАК ЖЕЛУДКА

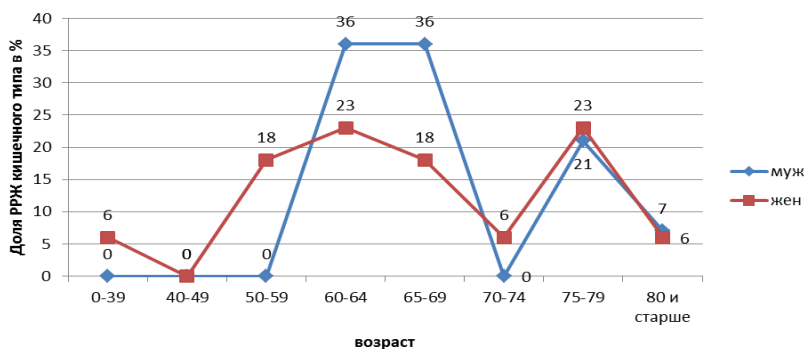


**Распределение пациентов с РРЖ
кишечного типа по возрастным группам**



Как видно из таблицы, пик заболеваемости РРЖ кишечного типа приходится на возрастной период 60-69 лет (55% от всех случаев заболеваемости РРЖ кишечного типа), затем спад и второй пик в возрастной группе 75-79 лет (23% от всех случаев заболеваемости РРЖ кишечного типа).

Распределение пациентов с РРЖ кишечного типа по полу и возрастным группам



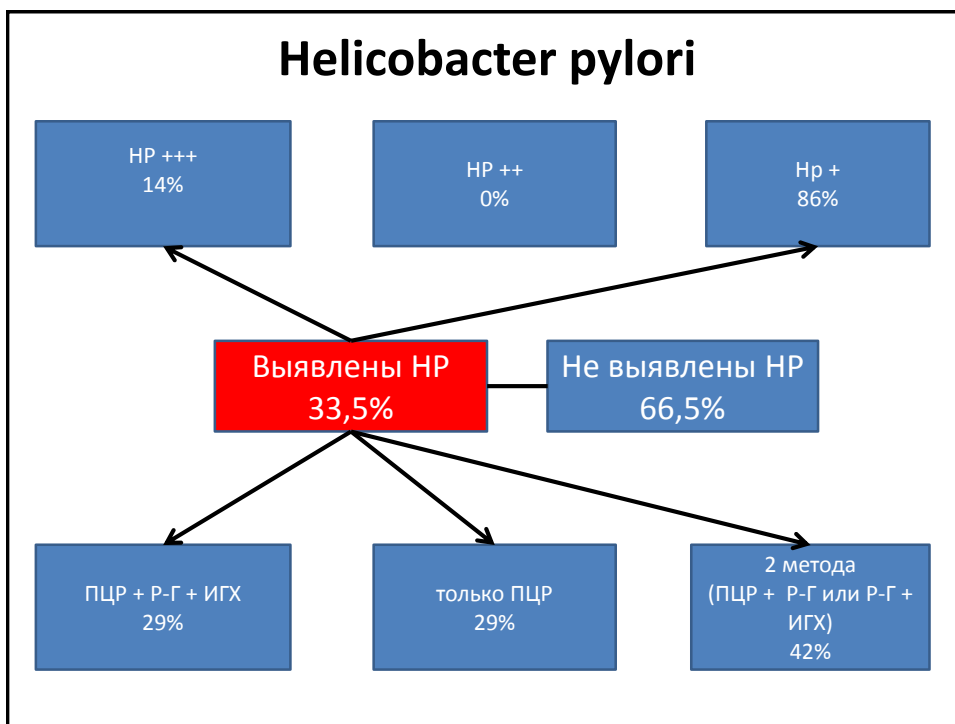
При анализе случаев с РРЖ кишечного типа по полу и возрасту выявлены следующие различия: у мужчин доля РРЖ кишечного типа имеет максимальные значения в возрастной группе 60-69 лет (72% от всех случаев РРЖ кишечного типа у мужчин) со вторым пиком в возрастной группе 75-79 лет (23% от всех случаев РРЖ кишечного типа у мужчин), а у женщин пиковые значения РРЖ кишечного типа более пролонгированные и начинаются на 10 лет раньше мужчин – с 50 до 69 лет (59% от всех случаев РРЖ кишечного типа у женщин), также как и у мужчин с наличием второго пика в возрастной группе 75-79 лет (21% от всех случаев РРЖ кишечного типа у женщин).



В 87% случаев с РРЖ кишечного типа вращание в подслизистую основу желудка не было обнаружено (стадия pT1a), при этом у 37% из них диагностированы участки с инвазией рака в мышечную пластинку слизистой оболочки желудка без прорастания в подслизистую основу.

В 13% случаев было выявлено прорастание раком мышечной пластинки слизистой оболочки желудка и вращание в подслизистую основу (прерывание мышечной пластинки слизистой оболочки четко визуализировалось с помощью АТ к десмину) – стадия pT1b.

Наряду с этим, в 25% РРЖ кишечного типа со стадией pT1b были выявлены раковые эмболы в просвете кровеносных и лимфатических сосудов подслизистой основы (ИГХ с АТ к CD34 и D2-40) и еще в 25% – метастазы в регионарных лимфатических узлах.



Генетические исследования

KRAS мутации

Не обнаружено - 95% случаев

Обнаружено – 5% случаев

BRAF мутации

Не обнаружено - 100% случаев

Обнаружено – 0% случаев

HER2 амплификация

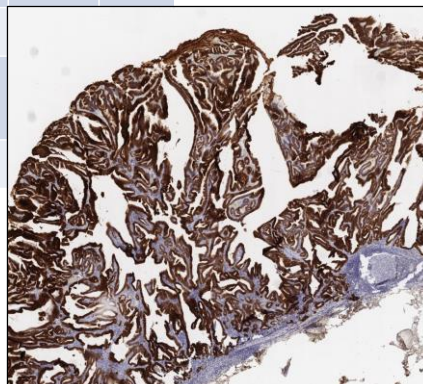
Не обнаружено - 71% случаев

Обнаружено – 19% случаев

Сомнительный результат – 10% случаев

CK8/18

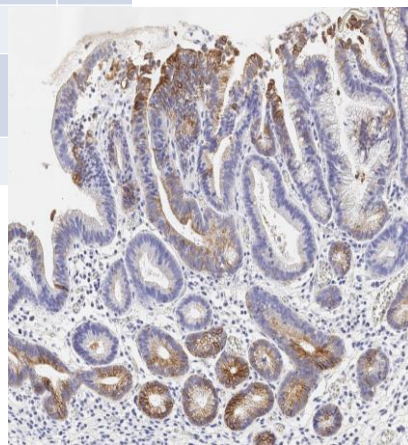
Количество экспрессирующих клеток	<10%	10-24%	25-49%	50-74%	>75%
CK8/18					100%
Интенсивность экспрессии	слабая	умеренная	сильная		
CK8/18			100%		



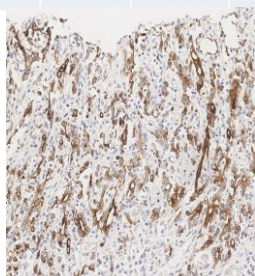
Высокая интенсивность экспрессии в участках рака

CK7

Количество экспрессирующих клеток	<10%	10-24%	25-49%	50-74%	>75%
CK7	24%	43%	9%	5%	19%
Интенсивность экспрессии	слабая	умеренная	сильная		
CK7	48%	52%	0%		

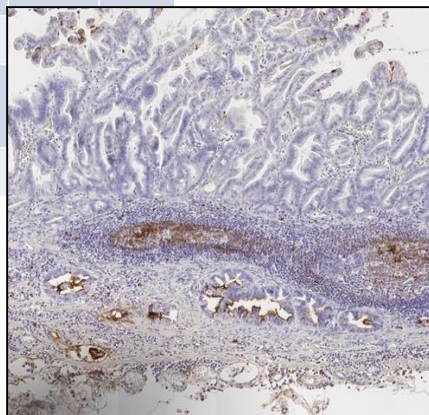


Экспрессия преимущественно слабой и умеренной интенсивности



Muc1

Количество экспрессирующих клеток	<10%	10-24%	25-49%	50-74%	>75%
Muc1	81%	19%	0	0	0
Интенсивность экспрессии	слабая	умеренная	сильная		
Muc1	81%	19%	0		

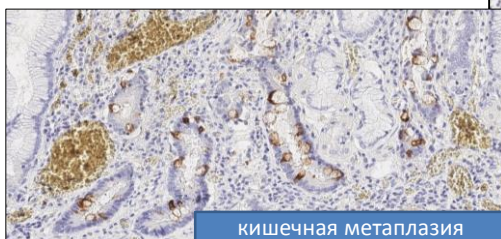
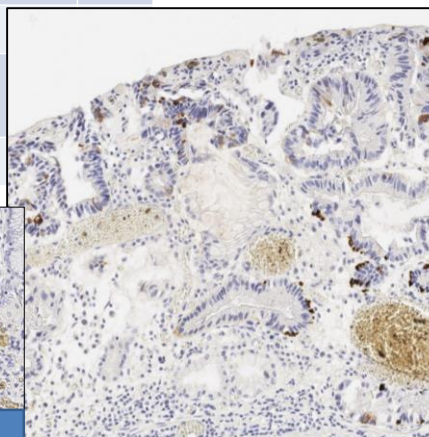


Преимущественно слабая интенсивность экспрессии

Muc2

Количество экспрессирующих клеток	<10%	10-24%	25-49%	50-74%	>75%
Muc2	43%	48%	4,5%	4,5%	0
Интенсивность экспрессии	слабая	умеренная	сильная		
Muc2	48%	43%	9%		

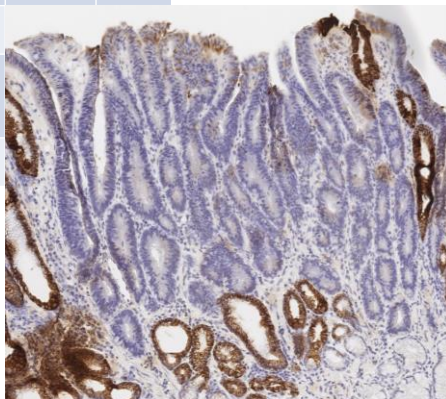
Слабая и умеренная степень интенсивности экспрессии



кишечная метоплазия

Muc5AC

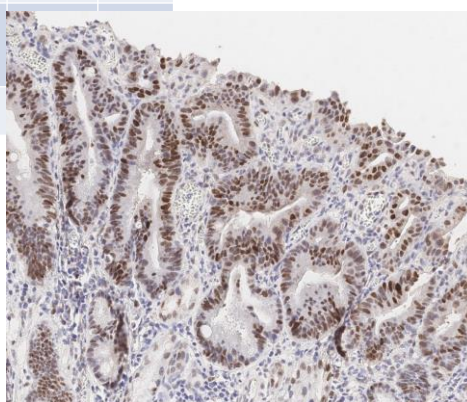
Количество экспрессирующих клеток	<10%	10-24%	25-49%	50-74%	>75%
Muc5AC	57%	5%	19%	9,5%	9,5%
Интенсивность экспрессии	слабая	умеренная	сильная		
Muc5AC	38%	19%	43%		



Интенсивность экспрессии от слабой до сильной

p53

Количество экспрессирующих клеток	<10%	10-24%	25-49%	50-74%	>75%
p53	19%	10%	19%	38%	14%
Интенсивность экспрессии	слабая	умеренная	сильная		
p53	28%	62%	10%		



Преимущественно умеренная интенсивность экспрессии

Клинический случай

- Амбулаторно при выполнении ЭГДС пациентке М., 78 лет, в области большой кривизны желудка обнаружено бугристое легко фрагментирующееся образование 1,5-1,7см плотной консистенции. Взята биопсия.
- При гистологическом исследовании - тубулярно-ворсинчатая аденома с тяжелой дисплазией и участками высокодифференцированной аденокарциномы.

ГКБ №31

ЭГДС: В антральном отделе желудка по большой кривизне определяется полип на короткой толстой ножке размерами около 30x20x15 мм с гладкой поверхностью. Проксимальнее полипа на 2 см по большой кривизне определяется плоско-приподнятое эпителиальное образование неправильной овальной формы размером около 25x28 мм, высотой около 2,5 мм (тип 0-IIa+Is по Парижской классификации). Края образования неровные, граница с окружающей слизистой визуализируется не четко. Образование светлорозового цвета.

Эндосонография: подслизистый слой отчетливо прослеживается под образованием на всем протяжении, несколько утолщен и подтянут в центральной части образования, границы его ровные.

Заключение: Поверхностное эпителиальное образование типа 0-IIa+Is по Парижской классификации 2002 г. без признаков инвазии в подслизистый слой и вовлечения регионарных лимфоузлов по данным эндосонографии. Полип желудка 4 типа.



Эндоскопическая диссекция подслизистого слоя

- 1) Под основание опухоли поэтапно введен стерильный физиологический раствор с добавлением адреналина (в общей сложности использован 1 мл 0,001% р-ра адреналина), ткань опухоли равномерно хорошо приподнялась на всем ее протяжении.
- 2) Выполнен циркулярный разрез слизистой вокруг новообразования.
- 3) Произведено поэтапное отсечение опухоли в подслизистом слое с предварительной электрокоагуляцией перфорантных сосудов эндограспером. Новообразование удалено единым блоком.

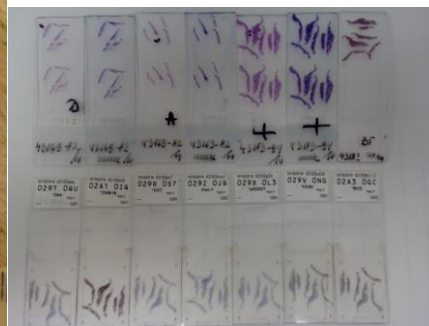
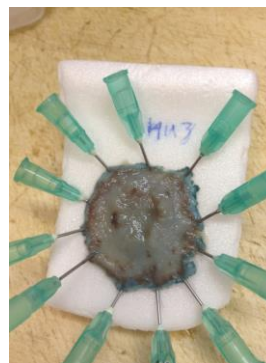
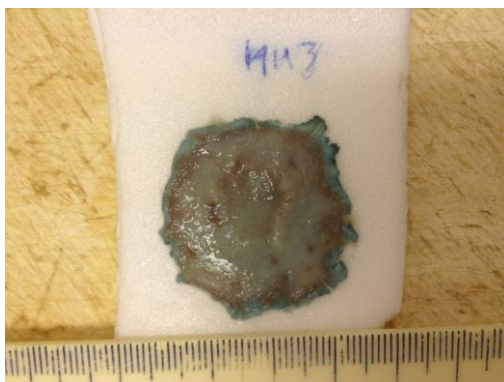
Во время диссекции признаков инвазии опухоли в подслизистый или мышечный слой не выявлено.

Образовавшийся дефект слизистой оболочки размером 35х35мм, 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.

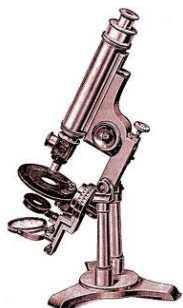


Патологоанатомическое отделение ГKB №31

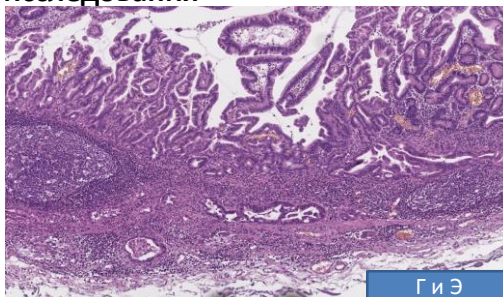
На гистологическое исследование прислан фрагмент пластинчатого вида единым блоком размерами 3,7х3,0х0,2см с крупнобугристой поверхностью.



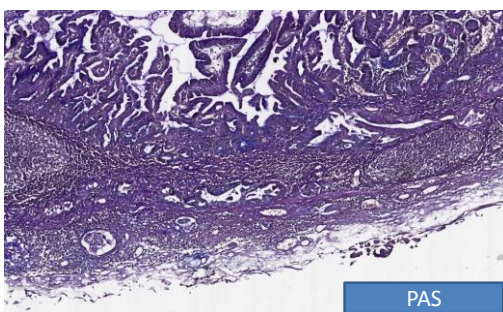
Алгоритм морфологического исследования



1. Определение гистологического типа опухоли



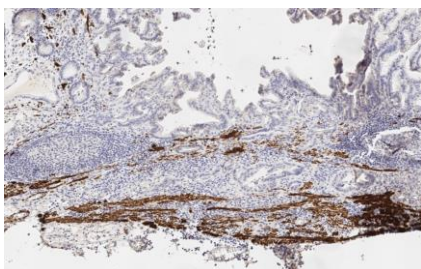
ГиЭ



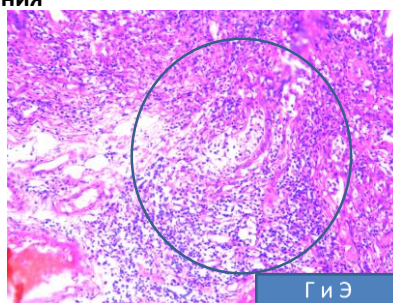
PAS

Алгоритм морфологического исследования

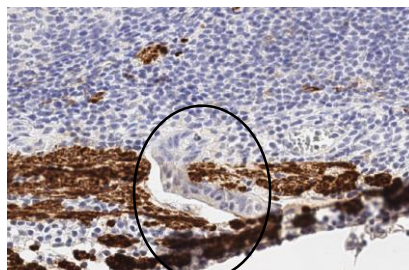
2. Определение целостности мышечной пластинки слизистой оболочки



ИГХ. Desmin – расслоение мышечной пластинки с вращением в нее опухоли



ГиЭ



ИГХ. Desmin – вращение опухоли

Алгоритм морфологического исследования

3. Оценка глубины инвазии опухоли:

Оценку глубины инвазии раннего рака желудка проводим от мышечной пластинки слизистой оболочки до наиболее глубокой точки погружения опухоли.

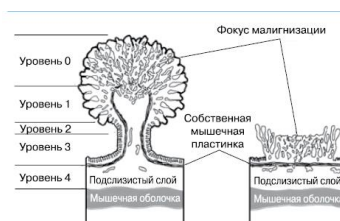
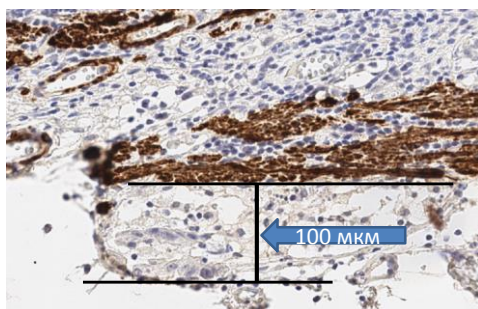
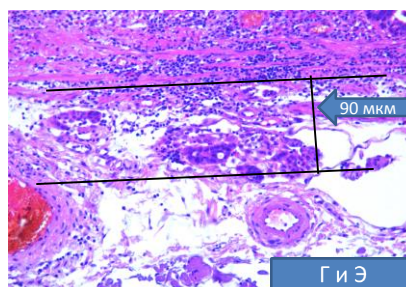


Рис. 1. Классификация глубины инвазии по R.S. Naggit и соавт.
а – образование на ножке, б – образование на широком основании



ИГХ. Desmin

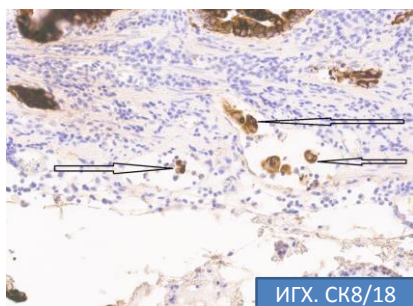


ГиЭ

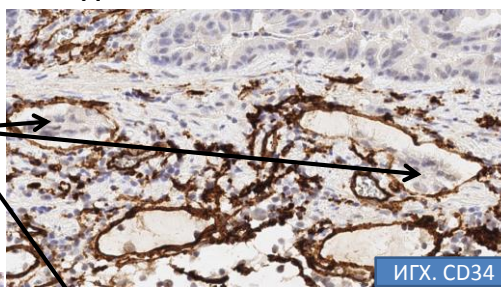
Алгоритм морфологического исследования

4. Определение раковых эмболов в просвете кровеносных сосудов:

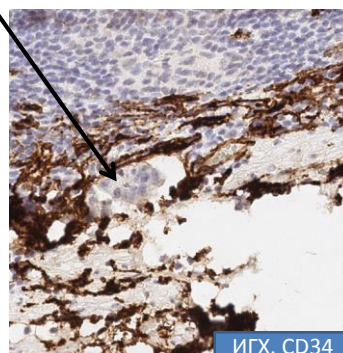
В просвете многих кровеносных сосудов визуализируются раковые эмболы.



ИГХ. CK8/18



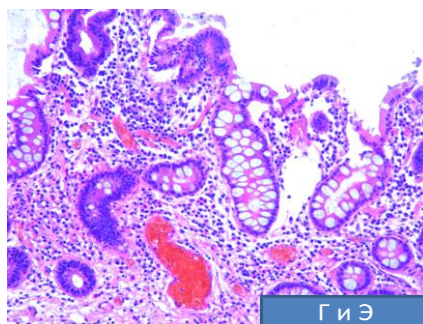
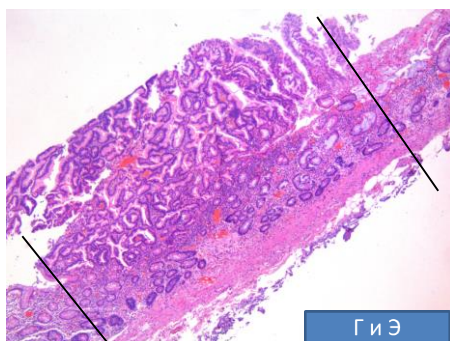
ИГХ. CD34



ИГХ. CD34

Алгоритм морфологического исследования

5. Оценка горизонтального края резекции:



ГиЭ
Кишечная
метаплазия

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Высокодифференцированная папиллярная аденокарцинома желудка, кишечный тип (ранний рак) на фоне тубулярно-ворсинчатой аденомы с тяжелой дисплазией и участками толстокишечной метаплазии, 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.
- Наличие раковых эмболов переводит эндоскопическую операцию в разряд неэффективных и требует дальнейшего оперативного лечения в расширенном объеме.

Критерии качества удаления опухоли желудка

- Считается **успешной** ЭРСО/ЭДПС при условии:
 1. Резекция образования одним блоком;
 2. Размер опухоли ≤ 2 см
 3. Гистологически дифференцированная опухоль;
 4. Отрицательный горизонтальный хирургический край;
 5. Отрицательный вертикальный хирургический край;
 6. Отсутствие лимфатической и сосудистой инвазии

Показатели недостаточной эффективности ЭДПС – дальнейшее хирургическое лечение

1. Участки недифференцированного строения, > 2 см, pT1a без изъязвления;
2. Участки недифференцированного строения любого размера в опухоли дифференцированного типа, < 3 см, pT1a с изъязвлением;
3. Участки недифференцированного типа в опухоли дифференцированного типа, pT1b с инвазией в подслизистый слой;

Критерии неэффективного ЭДПС при любом типе раке желудка

- Инвазия в лимфатические или кровеносные сосуды;
- Гистологически положительный или неподдающийся оценке горизонтальный или вертикальный хирургический край;
- Опухоль не резецирована единым блоком;
- Наличие участков муцинозной аденокарциномы.

Выводы

Выявлено преобладание кишечного типа РРЖ над диффузным как у мужчин, так и у женщин.

- У 94% пациентов с РРЖ в слизистой оболочке диагностирован атрофический гастрит.

- У 97% пациентов с РРЖ кишечного типа определяются очаги тяжелой дисплазии (перифокально).

- У 77% пациентов с РРЖ в слизистой оболочке выявлены фокусы толстокишечной метаплазии (перифокально).

Выводы

При глубине инвазии РРЖ РТ1а не было выявлено ни одного случая с наличием раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах.

У 10% пациентов после проведения эндоскопической диссекции подслизистой основы возник рецидив рака в течение 6-24 месяцев.

Выводы

- Имеются особенности экспрессии ряда АТ в зоне рака и тяжелой дисплазии:
- АТ к СК 8/18, p53 – нарастание интенсивности экспрессии в раке
- АТ к Muc5AC – снижение интенсивности и распространенности в раке
- АТ к Muc2 – достоверно выявляет фокусы толстокишечной метаплазии

- Нр был выявлен только у 33,5% пациентов с РРЖ, причем у 29% из них – только методом ПЦР.
- Выраженная обсемененность НР (+++) была лишь в 14% от всех случаев с выявленными НР.

Выводы

- Мутация гена BRAF не была обнаружена ни в одном случае
- Мутация гена KRAS была выявлена только в одном случае – Полученные данные коррелируют с зарубежными.

HER2 амплификация была диагностирована у 6 пациентов (29%), причем в 2-х из них результат интерпретируется как сомнительный +/- , что требует дополнительного подтверждения