
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.33-006.6-08-089-018+615.28

ПАТОМОРФОЗ РАКА ЖЕЛУДКА ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ГАСТРЭКТОМИЕЙ D2

Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов, Б.А. Бердов, Ю.Т. Неборак, В.Ю. Скоропад

*ФГБУ МРНЦ Минздравоуразвития России, г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: lushn@mrrc.obninsk.ru*

Представлено исследование терапевтического патоморфоза местнораспространенного рака желудка после неoadъювантной пролонгированной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2 на основе клинических данных и морфологических изменений опухоли. Исследование проведено у 24 больных, которым провели лучевую терапию в дозе 45 Гр (дневная очаговая доза 2,5 Гр за две фракции (1 + 1,5 Гр) с интервалом между ними 4–5 ч). Параллельно больные получали химиотерапию препаратами кселода в дозе 1850 мг/м² за два приема с интервалом 12 ч ежедневно и элоксатин в дозе 100 мг/м² в виде в/в инфузий 1 раз в 3 нед. По окончании химиолучевой терапии следовал перерыв в лечении, после чего проводили контрольное обследование с оценкой результатов лечения и выполняли оперативное вмешательство. Клиническая и морфологическая оценки патоморфоза показали, что у большинства больных имела место выраженная регрессия как первичной опухоли, так и регионарных метастазов. По классификации Г.А. Лавниковой I степень патоморфоза имела место у двух больных, II – у 6 больных, III – у 12 больных, IV – у 4 больных. Таким образом, разработанный метод лечения показал высокую эффективность по критерию терапевтического патоморфоза и требует дальнейшего клинического изучения.

Ключевые слова: рак желудка, патоморфоз, неoadъювантная химиолучевая терапия, гастрэктомия D2, радиомодификация.

PATHOLOGICAL RESPONSE OF GASTRIC CANCER TO NEOADJUVANT PROLONGED CHEMORADIOTHERAPY FOLLOWED BY D2 GASTRECTOMY

E.F. Lushnikov, A.Yu. Abrosimov, B.A. Berdov, Yu.T. Neborak, V.Yu. Skoropad
*Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: lushn@mrrc.obninsk.ru*

Pathological response of locally advanced gastric cancer to neoadjuvant prolonged chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy was analyzed considering clinical and morphological findings. Twenty-four patients were treated with radiation therapy at a total dose of 45 Gy (daily dose was split into 2 fractions of 1 Gy and 1,5 Gy) concurrently with chemotherapy (2 cycles of xeloda at a dose of 1850 mg/m² given daily with a 12-hour interval and eloxatin, 100 mg/m² given as an intravenous infusion every 3 weeks). Concurrent chemoradiotherapy was followed by a rest period, and then the control examination of the patients with the assessment of treatment results and surgery were performed. Detectable regression of both the primary tumor and regional metastases was observed in most patients. In accordance with G.A. Lavnikova classification, grade I pathological tumor response was found in 2 patients, grade II response in 6 patients, grade III response in 12 patients and grade IV response was observed in 4 patients. Thus, the treatment method was shown to be effective according to criteria of pathological tumor response. Our findings need to be confirmed by further clinical trials.

Key words: gastric cancer, pathological tumor response, neoadjuvant chemoradiation therapy, D2 gastrectomy, radiomodification.

Рак желудка (РЖ) сохраняет ведущие позиции в структуре онкологической патологии населения Российской Федерации. При этом большинство больных уже к моменту постановки диагноза име-

ют местнораспространенные и распространенные формы РЖ [1, 7, 9]. Стандартизация оперативного лечения больных в специализированных учреждениях способствовала улучшению, прежде всего,

непосредственных результатов лечения. Однако прогноз при хирургическом лечении местнораспространенного рака желудка остается неутешительным: 5-летняя выживаемость даже при II стадии едва превышает 50 %, при IIIA стадии она составляет 37 %, при IIIB и IV стадиях – менее 10 % [7]. Отношение к комбинированному лечению рака желудка в последние годы заметно изменилось: в европейских странах и в США все большее число больных получают комбинированное лечение в качестве стандартного.

В МРНЦ разработана и применяется оригинальная методика пролонгированной неоадьювантной химиолучевой терапии. Анализ непосредственных результатов 2-й фазы клинического исследования эффективности данной методики с последующей гастрэктомией D2 показал, что разработанный метод предоперационного воздействия удовлетворительно переносится больными, не оказывает негативного влияния на непосредственные результаты оперативного вмешательства [8]. Анализ мировой литературы последних лет также показывает перспективность данного направления [10].

Целью исследования явилось изучение закономерностей терапевтического патоморфоза местнораспространенного рака желудка после неоадьювантной пролонгированной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2 на основе клинических данных и морфологических изменений опухоли.

Материал и методы

В исследование включено 24 больных раком желудка с клинической стадией $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ (таблица). Следует отметить, что большинство больных имели также и другие факторы неблагоприятного прогноза – низко- и недифференцированное строение опухоли (n=16), субтотальное и тотальное поражение желудка (n=11), распространение опухоли на пищевод и двенадцатиперстную кишку (n=7). Мужчин было 14, женщин – 10; возраст больных варьировал от 40 до 74 лет, составив в среднем 61 год. Осложнения основного заболевания имели место у 12 больных, преобладала анемия различной степени выраженности.

Для проведения лучевой терапии использовали тормозное излучение энергией 6 МэВ линейного ускорителя PHILIPS SL-20. Дневная очаговая доза составила 2,5 Гр с дроблением на две фракции (1 + 1,5 Гр) и интервалом между ними 4–5 ч.

Параллельно больные ежедневно получали химиотерапию по схеме: кселода в дозе 1850 мг/м² за два приема с интервалом 12 ч и элоксатин в дозе 100 мг/м² в виде в/в инфузий 1 раз в 3 нед. По окончании химиолучевой терапии был 4–5-недельный перерыв, после которого проводили контрольное обследование с оценкой результатов лечения и выполняли оперативное вмешательство.

Оперативное вмешательство было выполнено в объеме гастрэктомии (n=23) и проксимальной субтотальной резекции желудка (n=1). Объем лимфодиссекции во всех случаях соответствовал D2. В двух случаях оперативное вмешательство было расценено как паллиативное в связи с наличием метастатического поражения отдаленных групп лимфатических узлов (n=1) и брюшины (n=1).

Оценку патоморфоза первичной опухоли и метастазов осуществляли с помощью стандартных методов морфологического исследования после фиксации материала в 10 % забуференном формалине и заливки материала в парафин. Выборочно использовали гистохимические и иммуноморфологические методы (ШИК-реакция, альциановый и толуидиновый синий, цитокератины). Степень патоморфоза опухоли определяли по методике Г.А. Лавниковой [5].

Результаты

Как известно, патоморфозом в клинике обозначают существенное и стойкое изменение характера болезни (ее свойств и проявлений) под влиянием лечебных и профилактических факторов. Качественные и количественные методы оценки патоморфоза многочисленны и разнообразны, их структуру определяет цель исследования. В настоящей работе представлена морфологическая оценка при сравнительном исследовании биопсийного и операционного материала.

Морфологическое исследование рака желудка имеет свои особенности и проблемы. Во-первых, опухоли желудка разнообразны как по макроскопическим формам, так и по гистологическим типам строения, что затрудняет первичную диагностику и оценку патоморфоза. Во-вторых, разнообразие опухолей порождает разнообразие их гистологической классификации и интерпретации находок. В настоящее время чаще всего используют три классификации: Лаурена (1965 г.) и ВОЗ (2000 и 2010 гг.). В-третьих, разнообразие опухолей тре-

бует от патологоанатома качественной обработки адекватного материала, что определяется в первую очередь опытом работы врача, поскольку именно он определяет объем и протокол исследования. Достаточно сказать, что в некоторых случаях приходилось исследовать до 50 фрагментов одной опухоли с обязательным выявлением цитокератинов. Оценка патоморфоза опухоли проведена на трех структурных уровнях: органном, тканевом и клеточном [6].

На органном уровне. Макроскопические формы рака желудка были распределены следующим образом: экзофитный рак с изъязвлением – 9 случаев, диффузно-инфильтративный рак – 7, язвенно-инфильтративный рак – 6, экзофит-

ный и поверхностный рак – по 1 наблюдению. При гистологическом исследовании (рис. 1) в большинстве случаев (n=14) опухоль прорастала мышечный и/или субсерозный слой; в 2 случаях – подслизистый слой, еще в 2 случаях – серозную оболочку. У одного больного опухоль врастала в печень, поджелудочную железу и селезенку; еще у одного – в диафрагму. В 2 случаях было выявлено распространение опухоли на пищевод по подслизистому слою в виде одиночных клеток. Метастазы рака в лимфатические узлы были найдены у 9 больных: 1 узел был поражен в 4 случаях, 2 узла – в одном, 3 узла – в двух, 4 узла – в одном, 5 узлов – в одном случае. Во всех случаях наблюдали некроз и воспаление опухоли, качественная и количествен-

Таблица

Характеристика больных, опухоли и патоморфоза

№	Пол, возраст	Локализация, стадия*, степень дифференцировки опухоли**	Интервал до операции, дни	Степень патоморфоза
1	М, 69	Верхняя треть, T _{3-4a} N ₊ M ₀ G ₄	70	I
2	М, 60	Тотальное поражение, T _{4a/b} N ₊ M ₀ G ₃	29	I
3	М, 72	Субтотальное поражение, T ₃ N ₊ M ₀ G ₃	30	II
4	М, 60	Верхняя треть, T _{3-4a} N ₊ M ₀ G ₃	34	II
5	М, 68	Верхняя треть, пищевод, T _{4a/b} N ₀ M ₀ G ₂	36	II
6	М, 65	Субтотальное поражение, T _{4a} N ₊ M ₀ G ₃	36	II
7	М, 74	Субтотальное поражение, T _{4a} N ₊ M ₀ G ₂	35	II
8	Ж, 62	Субтотальное поражение, T _{4a/b} N ₊ M ₀ G ₃	60	II
9	Ж, 52	Субтотальное поражение, T _{4a} N ₊ M ₀ G ₂	38	III
10	Ж, 40	Верхняя треть, пищевод, T _{4a/b} N ₀ M ₀ G ₃	33	III
11	М, 69	Средняя треть, T _{4b} N ₊ M ₀ G ₃	30	III
12	Ж, 62	Верхняя треть, T _{3-4a} N ₊ M ₀ G ₃	53	III
13	М, 60	Верхняя треть, T ₂ N ₊ M ₀ G ₃	28	III
14	Ж, 62	Верхняя треть, T _{4a} N ₊ M ₀ G ₃	36	III
15	Ж, 73	Верхняя треть, пищевод, T ₃ N ₊ M ₀ G ₂	28	III
16	М, 50	Тотальное поражение, T _{4a} N ₊ M ₀ G ₂	28	III
17	М, 64	Средняя треть, T _{4a} N ₊ M ₀ G ₃	50	III
18	М, 58	Средняя треть, T _{4a} N ₊ M ₀ G ₃	39	III
19	Ж, 42	Субтотальное поражение, пищевод, T _{4a} N ₀ M ₀ G ₃	60	III
20	М, 60	Нижняя треть, ДПК, T _{3-4a} N ₊ M ₀ G ₃	29	III
21	Ж, 53	Субтотальное поражение, пищевод, T _{4a} N ₊ M ₀ G ₂	49	IV
22	Ж, 59	Субтотальное поражение, T _{4a/b} N ₊ M ₀ G ₁	44	IV
23	Ж, 70	Субтотальное поражение, пищевод, T ₂₋₃ N ₀ M ₀ G ₁	72	IV
24	М, 61	Верхняя треть, кардия, T _{4a} N ₊ M ₀ G ₃	42	IV

Примечания: * – локализация и стадия опухоли определены по данным клинического обследования; ** – степень дифференцировки опухоли приводится по данным биопсийного материала до начала лечения.

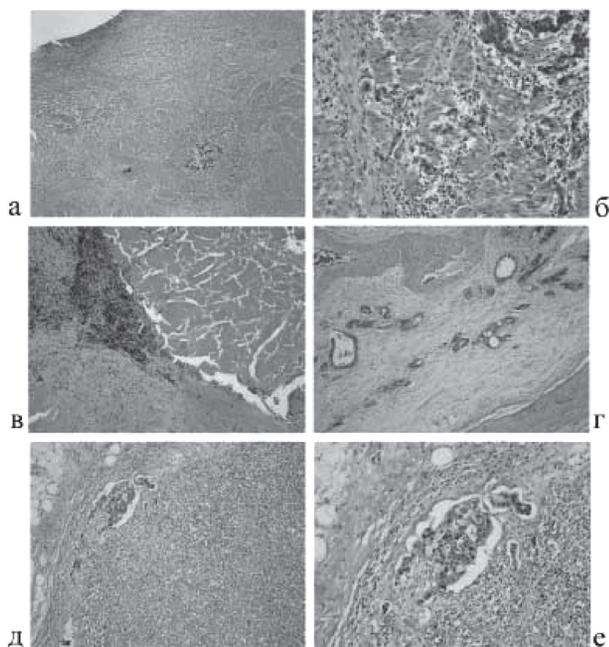


Рис. 1. Микрофото. Патоморфоз рака желудка на органном уровне: а – язва желудка, в глубоких слоях мышечной оболочки – очаг опухолевого роста; б – тот же препарат; комплексы раковых клеток среди гладких мышц и элементов воспалительной инфильтрации; в – обширный участок некроза с perifокальным очагом воспалительной инфильтрации; г – группа опухолевых железистых структур среди волокон соединительной ткани; д – метастаз рака желудка в склерозированном лимфатическом узле; е – тот же препарат, комплексы раковых клеток в просвете лимфатического сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а, д – $\times 60$; б–г, е – $\times 300$

ная выраженность которых была разнообразной. Некроз чаще всего был коагуляционным, а воспалительный инфильтрат был представлен лейкоцитами. Клетки лимфогистиоцитарного ряда находили как среди коллагеновых волокон, так и в мышечной оболочке. В 23 случаях преобладал стромальный компонент опухоли, который был представлен коллагеновыми волокнами, располагавшимися как в опухоли, так и вне ее, между мышечными пучками стенки желудка и в жировой ткани. Повсеместно был выражен ангиоматоз, в небольших очагах гиалиноза клеток воспаления не находили. Преобладание паренхимы имело место только в одном случае недифференцированного рака. В 4 случаях обнаруживали «озера» слизи, которая окрашивалась толуидиновым и альциановым синим, а также при ШИК-реакции. Специальное иммуногистохимическое исследование [2] показало, что раковые опу-

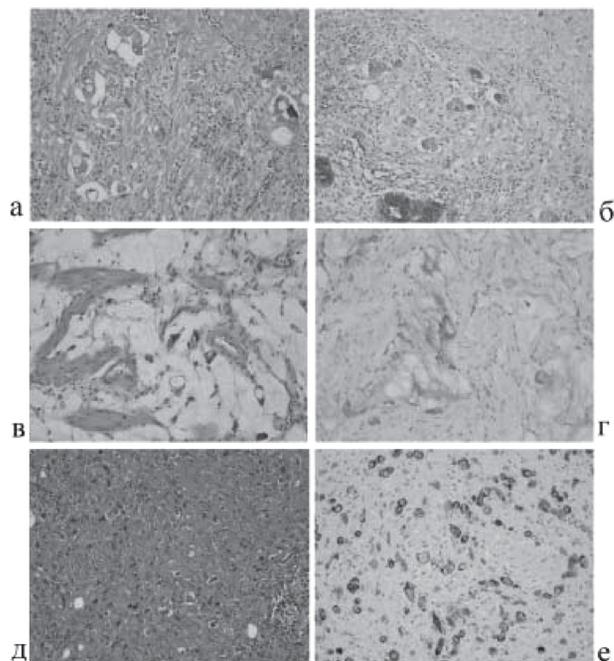


Рис. 2. Микрофото. Патоморфоз рака желудка на тканевом и клеточном уровнях: а – группа раковых клеток среди фиброза и воспалительной инфильтрации; б – тот же случай, ШИК-позитивные раковые клетки; в – раковые клетки в озерах слизи; г – тот же случай, ШИК-позитивные раковые клетки; д – диссоциированные раковые клетки среди фиброзной ткани; е – тот же случай, раковые клетки экспрессируют цитокератины АЕ1/АЕ3. Окраска: е, в, д – гематоксилином и эозином; б, г – ШИК-реакция; е – иммуногистохимическая реакция. Увеличение: а–е – $\times 300$

холи желудка гетерогенны по экспрессии муцинов и гликопротеина CD10 без связи между гистологическим типом карциномы и синтезом муцинов. В лимфатических узлах проявления патоморфоза были идентичны изменениям первичной опухоли.

На тканевом уровне. До лечения на биопсийном материале в 23 случаях была диагностирована аденокарцинома разных форм, а также недифференцированный рак ($n=1$). После лечения было выявлено значительное разнообразие типов роста рака желудка и состояния эпителиальных структур, превосходящее таковые при естественном развитии опухоли (рис. 2). Гистологическое разнообразие типов рака желудка известно давно и в последнее время подтверждено морфологическим исследованием нелеченых новообразований: разнообразие типов роста рака желудка и состояния эпителиальных структур отмечено в 37,5 % случаев, равно как

и характера стромы [3, 4]. В наших наблюдениях к ним относились неоднородность величины, формы, структур железистоподобных образований, численности и распределения одиночных раковых клеток и их групп среди стромы. По-видимому, именно для последних состояний раковой эпителиальной ткани подходит новый термин «слабокогезивные карциномы», введенный последней классификацией ВОЗ [14]. Следовательно, опухоль представляет собой совокупность нескольких клонов опухолевых клеток с различными биологическими свойствами (пролиферативными, дифференцировочными, метастатическими, морфогенетическими и др.).

На клеточном уровне также было отмечено значительное разнообразие размеров, формы, пролиферативной и функциональной активности раковых клеток. В 4 случаях при исследовании удаленного препарата в желудке раковых клеток обнаружено не было. Основной формой гибели клеток был некроз, реже апоптоз, патология митоза и терминальная дифференцировка со скоплением слизи в виде «озер» разной величины. Терапевтически вызванная патология клеток хорошо известна и является специфической [7].

При изучении патоморфоза патологоанатомом решается, по крайней мере, две проблемы: во-первых, качественная и количественная оценка изменений опухоли и метастазов под влиянием проведенной терапии; во-вторых, оценка клинической значимости морфологических изменений опухоли в результате лечебных воздействий – проблемы сложные и глубокие, требующие специального обсуждения.

Обсуждение

В зарубежной, а в последнее время и в отечественной литературе термин «патоморфоз» используют редко, чаще говорят об ответе опухоли на терапию. Также мало рассматриваются качественные проявления патоморфоза, поскольку все исследователи находят некроз опухоли, воспаление и склероз. Если воспаление является реакцией на повреждение, то фиброз может быть многопричинным: опухолевая десмоплазия как результат инвазии, химиорадиационный фиброз нормальной ткани вокруг опухоли и фиброз, связанный с регрессией опухоли [11]. Дискуссионной является проблема количественных изменений паренхимы и стромы опухоли. В нашей стране распростра-

нено деление патоморфоза на четыре степени [5]. В основу деления положен основной критерий – общая структура опухоли, которая может быть сохранена (I степень), изменена (II степень), резко нарушена (III степень) или опухоль не определяется (IV степень). Сходные классификации существуют и за рубежом. Так, классификация Dworak [12] соответствует отечественной, тогда как в часто применяемой зарубежными исследователями классификации Mandard [13] различается пять степеней регресса опухоли, в которой первая степень регистрирует полный регресс, а пятая – отсутствие регрессивных изменений опухоли. В обеих классификациях учитывают фиброзные изменения опухоли. На наш взгляд, многостепенное деление регрессивных изменений опухоли является весьма субъективным, особенно при разделении второй и третьей степени, и не имеет большой клинической значимости. Требуется решения и вопрос о необходимости определения гистологического типа леченой опухоли в тех случаях, когда она отличается от структуры на биопсийном материале. На наш взгляд, для практической онкологии необходимо и достаточно определения степени патоморфоза (морфологического ответа опухоли на терапию) в пределах трех категорий: 1) нет эффекта лечения; 2) эффект выражен в разной степени, но опухолевые клетки сохранены в любом количестве; 3) опухоль уничтожена полностью. Считаем важным подчеркнуть, что в последнем случае необходимо тщательное исследование всего операционного материала, поскольку бывает трудно обнаружить несколько жизнеспособных раковых клеток. Предлагаемая трехстепенная оценка терапевтического патоморфоза проста, воспроизводима, лишена субъективизма в подсчете *ad oculus* количества уничтоженных клеток (площади, процента некроза) и позволяет онкологу принять необходимое решение о дальнейшей тактике лечения больного.

Как следует из представленных в таблице данных, в нашем исследовании I степень патоморфоза имела место у 2 больных, II степень – у 6, III степень – у 12, IV степень – у 4 пациентов. Таким образом, в большинстве случаев было отмечено выраженное терапевтическое повреждение первичной опухоли и регионарных метастазов. Последнее приводило не только к достижению эффекта «downstaging» – уменьшению стадии, но и «downsizing» – умень-

шению всех размеров опухоли, в том числе снижению частоты ее распространения на соседние анатомические структуры, что, в свою очередь, принципиально важно для достижения радикальной (R0) операции.

Сложной является проблема оценки патоморфоза опухоли в прогностическом плане. На наш взгляд, индивидуальный прогноз имеет небольшую вероятность и значимость, тогда как групповой прогноз по типу опухоли представляется более вероятным. Например, низкодифференцированные опухоли считаются более радиочувствительными, чем высокодифференцированные. Однако в нашем исследовании низкодифференцированный рак оказался резистентным к терапии по неизвестному механизму: либо это была первичная резистентность, либо быстрая репопуляция в период между завершением химиолучевой терапии и операций.

Заключение

Таким образом, изучение особенностей патоморфоза рака желудка показало перспективность неоадьювантной пролонгированной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2 у больных с местнораспространенным процессом. Проявления патоморфоза рака желудка отмечены как при клиническом наблюдении, так и при морфологическом исследовании послеоперационного материала. В 4 из 24 случаев раковая опухоль была уничтожена полностью. Результаты сочетанного лекарственного и лучевого лечения при отсутствии заметного влияния на структуру послеоперационных осложнений свидетельствуют о перспективности методики лечения и делают необходимым дальнейшее накопление материала для оценки ее эффективности. Необходимо дальнейшее накопле-

ние материала и длительное наблюдение за качеством жизни больных для оценки эффективности лечения рака желудка предложенным способом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Тузиков С.А. и др. Результаты комбинированных операций при местнораспространенном раке желудка // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 2. С. 12–15.
2. Гаганов Л.Е., Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А. Варианты карцином желудка по иммуногистохимической экспрессии муцинов и CD10 // Архив патологии. 2012. № 2. С. 3–6.
3. Данилова И.А. К вопросу о клинико-морфологических вариантах рака желудка // Архив патологии. 2005. № 5. С. 32–34.
4. Данилова И.А., Анчиков Н.М. Комплексное изучение основных морфологических форм рака желудка в связи с показателями их прогностической оценки // Архив патологии. 2009. № 5. С. 27–31.
5. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // Вестник Академии медицинских наук СССР. 1976. № 6. С. 13–19.
6. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. М.: Медицина, 1977.
7. Онкология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова и М.И. Давыдова. М., 2008.
8. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Евдокимов Л.В., Неборак Ю.Т. Комбинированное лечение больных раком желудка (продолжительная неоадьювантная химиолучевая терапия + гастрэктомия D2): непосредственные результаты 2 фазы клинического исследования // Онкохирургия. 2012. № 3. С. 10–16.
9. Терапевтическая радиология: руководство для врачей / Под ред. А.Ф. Пыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010.
10. Ajani J.A., Winter K., Okawara G.S. et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 3953–3958.
11. Chetty R., Gill P., Govender D. et al. International study group on rectal cancer regression grading: interobserver variability with commonly used regression grading systems // Human Pathology. 2012. Vol. 43. P. 1917–1923.
12. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // Int. J. Colorectal Dis. 1997. Vol. 12. P. 19–23.
13. Mandart A., Dalibard F., Mandart J. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma // Cancer. 1994. Vol. 73. P. 2680–2686.
14. World Health Organisation. Classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Geneva: WHO Press. 2010.

Поступила 6.07.13