

ТОРОСЯН РАФАЭЛЬ ОГАНЕСОВИЧ

**ДИСКОГЕЗИВНЫЕ КАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА:
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, РЕЗУЛЬТАТЫ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРОГНОЗ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.3.2. Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Нерод Сергей Николаевич
Козлов Николай Александрович

Официальные оппоненты:

Израилов Роман Евгеньевич, доктор медицинских наук, руководитель отдела высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Волченко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «20» ноября 2025 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак желудка (РЖ) – группа злокачественных опухолей, которые развиваются из эпителия слизистой оболочки желудка. В структуре заболеваемости РЖ занимает 5-е место и 3-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований во всем мире. По данным литературы, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) РЖ в мире составляет не более 20–30%.

Стандартными клинико-морфологическими факторами, которые позволяют прогнозировать исход рака желудка, являются гистологический тип опухоли (согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения и P.Lauren), степень ее дифференцировки, глубина инвазии, количество пораженных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов (TNM), размеры опухоли, локализация, наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии, наличие опухолевых клеток по линии резекции, статус MSI (microsatellite instability), гиперэкспрессия Her-2 и PD-L1 (CPS).

На сегодняшний день существуют множество различных классификаций рака желудка, однако, в клинической практике активно используются классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 5-е издание, 2019 года) и классификация по P. Lauren. В классификации ВОЗ выделены основные гистологические подтипы РЖ, такие как: тубулярный, папиллярный, муцинозный, дискогезивные и смешанные карциномы. В классификации P. Lauren (1965 года) выделены два основных подтипа: кишечный (интестинальный) и диффузный.

Впервые дискогезивные карциномы желудка были выделены в 4-м издании классификации ВОЗ (2010 года). В зависимости от процентного содержания перстневидных клеток выделяют три подтипа дискогезивных карцином: «истинный» перстневидноклеточный рак желудка (>90% перстневидных клеток), дискогезивная карцинома с перстневидноклеточным компонентом (смешанная; >10 и <90% перстневидных клеток), «истинная» дискогезивная карцинома (NOS; <10% перстневидных клеток). Ранее, в предыдущих классификациях ВОЗ термин «дискогезивные карциномы» не применялся, и перстневидноклеточный рак, который должен содержать не менее 50% перстневидных клеток в опухоли, был выделен в самостоятельную гистологическую группу.

В нашей стране перстневидноклеточный рак традиционно относится к прогностически неблагоприятной форме рака желудка с высокой частотой перитонеального карциноматоза, метастазирования в лимфатические узлы, нерадикально выполненных операций (R+) и неблагоприятными отдаленными результатами. Однако, в различных публикациях отдаленные результаты перстневидноклеточного рака не уступают таковым при других гистологических подтипах рака желудка. Более того, в некоторых публикациях прогноз при

перстневидноклеточном раке лучше в сравнении с другими гистологическими формами, в особенности при ранней форме (T1a) перстневидноклеточного рака.

Последние исследования продемонстрировали влияние на прогноз процентного содержания перстневидных клеток в опухоли. Vencivenga и соавт. подтвердили, что «истинный» перстневидноклеточный рак желудка, в котором процент перстневидных клеток $>90\%$, реже метастазирует в лимфатические узлы и обладают более благоприятным прогнозом, а опухоли, содержащие меньшее количество перстневидных клеток, обладают более агрессивным течением опухолевого процесса и плохим прогнозом. Данный феномен на первый взгляд может показаться противоречивым, однако, существует несколько исследований, которые подтверждают указанную закономерность.

Изучение новых морфологических факторов рака желудка представляет интерес в связи с гетерогенностью отдаленных результатов у пациентов, схожих по уже принятым в практике клинико-морфологическим характеристикам и стадии опухолевого процесса, что позволит в дальнейшем составить более детальную прогностическую модель и оптимизировать лечебную тактику для больных дискогезивными карциномами.

Учитывая все разнообразие морфологических факторов прогноза, ограниченное количество литературных данных касательно их изучения при раке желудка, гистологической и молекулярно-генетической гетерогенностью дискогезивных карцином, отсутствие доказательной базы, а также противоречивыми данными по лечению и прогнозу дискогезивных карцином необходимо изучить и оценить прогностические и клинико-морфологические факторы дискогезивных карцином желудка, которые ранее не изучались, для разработки прогностической модели и выбора оптимального метода лечения больных дискогезивными карциномами.

Цель исследования

Оптимизация прогноза заболевания у пациентов с дискогезивными карциномами желудка на основе изучения отдаленных результатов лечения и клинико-морфологических/иммуногистохимических факторов.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-морфологические особенности дискогезивных карцином желудка
2. Оценить значение гистологических и иммуногистохимических факторов прогноза, таких как полуколичественная оценка доли перстневидноклеточного компонента, опухолевого почкования, низкодифференцированных кластеров, дискретного поражения

перигастральной клетчатки и сальника (опухолевых депозитов), RhoA, тирозиновой протеинфосфатазы (PTPRM), MSI, Her2/neu, PD-L1 (CPS) при дискогезивных карциномах и других гистологических типах РЖ

3. Сравнить результаты общей выживаемости после хирургического лечения у больных дискогезивными карциномами желудка с другими гистологическими типами РЖ в зависимости от распространенности опухолевого процесса

4. Оценить эффективность хирургического лечения и частоту возникновения интрамуральных рецидивов у больных дискогезивными карциномами желудка дистальной локализации в зависимости от объема хирургического вмешательства

5. Сравнить эффективность периоперационной химиотерапии с группой хирургического лечения у больных дискогезивными карциномами желудка

Методология и методы исследования

Ретроспективный анализ клинико-морфологических характеристик выполнен у 1567 пациентов РЖ, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2005г. по декабрь 2018 г. Для анализа эффективности периоперационной химиотерапии дискогезивных карцином, выбора объема хирургического вмешательства при дискогезивных карцином желудка дистальной локализации, а также анализа частоты встречаемости клинически-значимых маркеров было отобрано еще 696 пациентов, которые получали лечение в период с 2005 по 2023 годы. Суммарно в исследование было включено 2263 пациента.

Для изучения новых гистологических и иммуногистохимических факторов прогноза выполнен пересмотр гистологических препаратов операционного материала РЖ 315 пациентов за период с 2015г. по 2018г. Вырезка морфологического материала проводилась согласно стандартным операционным процедурам патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, основанным на рекомендациях международных профессиональных сообществ. Гистологические препараты были изготовлены по стандартной методике с использованием автоматизированных платформ, окрашены гематоксилин-эозином. Морфологическое и иммуногистохимическое исследования были проведены в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В ходе исследования было выполнено уточнение гистологического типа опухоли, типа опухоли по P. Lauren, степени злокачественности, наличия перинеуральной инвазии, наличия сосудистой инвазии, статуса краев резекции желудка, доли перстневидноклеточного компонента (с индивидуальным указанием глубины инвазии каждого), долевого соотношения компонентов в регионарных и отдаленных метастазах (микрومتастазах) карцином смешанного

строения, доли перстневидноклеточного компонента в первичной опухоли (с индивидуальным указанием глубины инвазии), выраженности опухолевого почкования (tumor budding) и низкодифференцированных кластеров (poorly differentiated clusters), распределения клеточности карциномы, дискретного поражения жировой клетчатки сальников (выявление опухолевых депозитов).

При пересмотре архивных микропрепаратов выполнена реклассификация гистологического типа РЖ в соответствии с номенклатурой последней Классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ (2019), а также уточнен тип карциномы по классификации P. Lauren. Используемая в предыдущие годы трех- и четырехступенчатая система гистологической градации опухоли (G1-G4) была конвертирована в бинарную систему (low grade / high grade) в соответствии с последней Классификацией ВОЗ (2019).

При иммуногистохимическом исследовании в клетках РЖ диффузного, кишечного и смешанного типов (по Лаурену) была проведена оценка экспрессии RHOA и тирозиновой протеинфосфатазы рецептор типа М (RTPRM). Для проведения исследования были использованы концентраты следующих клонов антител: анти-RhoA (1B12, Abcam) и анти-RTPRM (polyclonal, Abcam).

Научная новизна

Данное исследование является первым в Российской Федерации, в котором оценена общая выживаемость, прогностические и клинико-морфологические факторы, которые ранее не оценивались в качестве прогностических факторов при дискогезивных карциномах желудка, в том числе RhoA, RTPRM с контрольной когортой пациентов, имеющих другие гистологические подтипы рака желудка. На основании проведенного анализа разработана прогностическая модель, что позволит оптимизировать лечебную тактику данной когорты больных.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые на большом клиническом материале изучены клинико-морфологические факторы, которые ранее не оценивались в качестве прогностических факторов, и разработана прогностическая модель с целью оптимизации лечения пациентов с дискогезивными карциномами желудка (n=90), подвергнутых хирургическому лечению.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой теме, создана база данных, разработан дизайн исследования, проведена

статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п. 10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов, и паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, направлению исследований п. 6. Разработка и совершенствование теоретических, методических и организационных принципов прижизненного и посмертного патологоанатомических исследований с позиций запросов общественного здравоохранения и медицинской практики.

Положения, выносимые на защиту

Выживаемость при раннем перстневидноклеточном раке желудка не хуже в сравнении с ранними формами аденокарциномы. При прорастании опухоли глубже подслизистого слоя выживаемость больных перстневидноклеточным раком значительно ухудшается.

При локализации дискогезивной карциномы в дистальных отделах желудка более предпочтительно выполнять гастрэктомию, так как при дистальной субтотальной резекции желудка частота интрамуральных рецидивов выше.

Периоперационная химиотерапия при дискогезивной карциноме имеет тенденцию к улучшению отдаленных результатов лечения в сравнении с группой только хирургического лечения.

Частота встречаемости клинически значимых биомаркеров рака желудка (HER2, MSI, PD-L1 (CPS)) при дискогезивной карциноме значительно ниже в сравнении с аденокарциномой.

Дальнейшее изучение новых иммуногистохимических маркеров рака желудка (PTPRM и RhoA) на более крупном клиническом материале является оправданным ввиду их влияния на общую выживаемость больных раком желудка.

Внедрение результатов исследования

Полученные автором результаты исследования легли в основу диагностики и комплексного лечения больных дискогезивными карциномами желудка, которые апробированы и внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт внедрения от 04.04.2025).

Апробация

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции отделения абдоминальной онкологии №1, отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии), отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н.Трапезникова, патологоанатомического отделения консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 15 апреля 2025 года.

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в 3 научных статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследования.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 161 странице машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 50 рисунками. Состоит из введения, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 141 источник.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Ретроспективный анализ клинико-морфологических характеристик выполнен у 1567 пациентов РЖ, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2005 по декабрь 2018 года. Для анализа эффективности периоперационной химиотерапии дискогезивных карцином, выбора объема хирургического вмешательства при дискогезивных карцином желудка дистальной локализации, а также анализа частоты встречаемости клинически-значимых маркеров было отобрано еще 696 пациентов, которые получали лечение в период с 2005 по 2023 годы. Суммарно в исследование было включено 2263 пациента.

Для изучения новых гистологических и иммуногистохимических факторов прогноза выполнен пересмотр гистологических препаратов операционного материала РЖ 315 пациентов

за период с 2015 по 2018 годы. Вырезка морфологического материала проводилась согласно стандартным операционным процедурам патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, основанным на рекомендациях международных профессиональных сообществ. Гистологические препараты были изготовлены по стандартной методике с использованием автоматизированных платформ, окрашены гематоксилин-эозином. Морфологическое и иммуногистохимическое исследования были проведены в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В ходе исследования было выполнено уточнение гистологического типа опухоли, типа опухоли по P. Lauren, степени злокачественности, наличия периневральной инвазии, наличия сосудистой инвазии, статуса краев резекции желудка, доли перстневидноклеточного компонента (с индивидуальным указанием глубины инвазии каждого), долевого соотношения компонентов в регионарных и отдаленных метастазах (микрочелюстках) карцином смешанного строения, доли перстневидноклеточного компонента в первичной опухоли (с индивидуальным указанием глубины инвазии), доли стромальных опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов, выраженности опухолевого почкования (tumor budding) и низкодифференцированных кластеров (poorly differentiated clusters), распределения клеточности карциномы, типа внутриопухолевой стромы и типа стромы по фронту инвазии карциномы (метод Ueno в модификации), соотношения опухоли и стромы (метод van Pelt), дискретного поражения жировой клетчатки сальников (выявление опухолевых депозитов).

При пересмотре архивных микропрепаратов выполнена реклассификация гистологического типа РЖ в соответствии с номенклатурой последней Классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ (2019), а также уточнен тип карциномы по классификации P. Lauren. Используемая в предыдущие годы трех- и четырехступенчатая система гистологической градации опухоли (G1-G4) была конвертирована в бинарную систему (low grade / high grade) в соответствии с последней Классификацией ВОЗ (2019).

При иммуногистохимическом исследовании в клетках РЖ диффузного, кишечного и смешанного типов (по Лаурену) была проведена оценка экспрессии Claudin 18.2, RHOA и тирозиновой протеинфосфатазы рецептор типа М (PTPRM). Для проведения исследования были использованы концентраты следующих клонов антител: анти-Claudin-18 (EPR19202, Abcam), анти-RhoA (1B12, Abcam) и анти-PTPRM (polyclonal, Abcam).

Результаты исследования

Сравнительная оценка выживаемости при перстневидноклеточном раке и других гистологических форм рака желудка

В нашем исследовании большее внимание было уделено анализу перстневидноклеточного рака, так как на выбранный исторический период лечения понятие «дискогезивные карциномы» не было общепринятой в заключениях патоморфологических исследований операционного материала, и все дискогезивные карциномы в основном были представлены перстневидноклеточным раком с различным содержанием перстневидных клеток. Так как перстневидноклеточный рак составляет значительную часть дискогезивных карцином, мы с уверенностью смогли проанализировать именно перстневидноклеточный рак желудка.

При оценке отдаленных результатов медиана общей выживаемости, 3-х и 5-летняя выживаемость пациентов с ПКР в общей группе составила 39,0 (95% ДИ: 34-56) месяцев, 51,8% и 41,6%, а при неПКР – 50,0 (95% ДИ: 46-58) месяцев, 58,3% и 46,7%, соответственно. Однако, различия статистически недостоверны ($\chi^2=0.943$; $p=0.33$) (Рисунок 1).

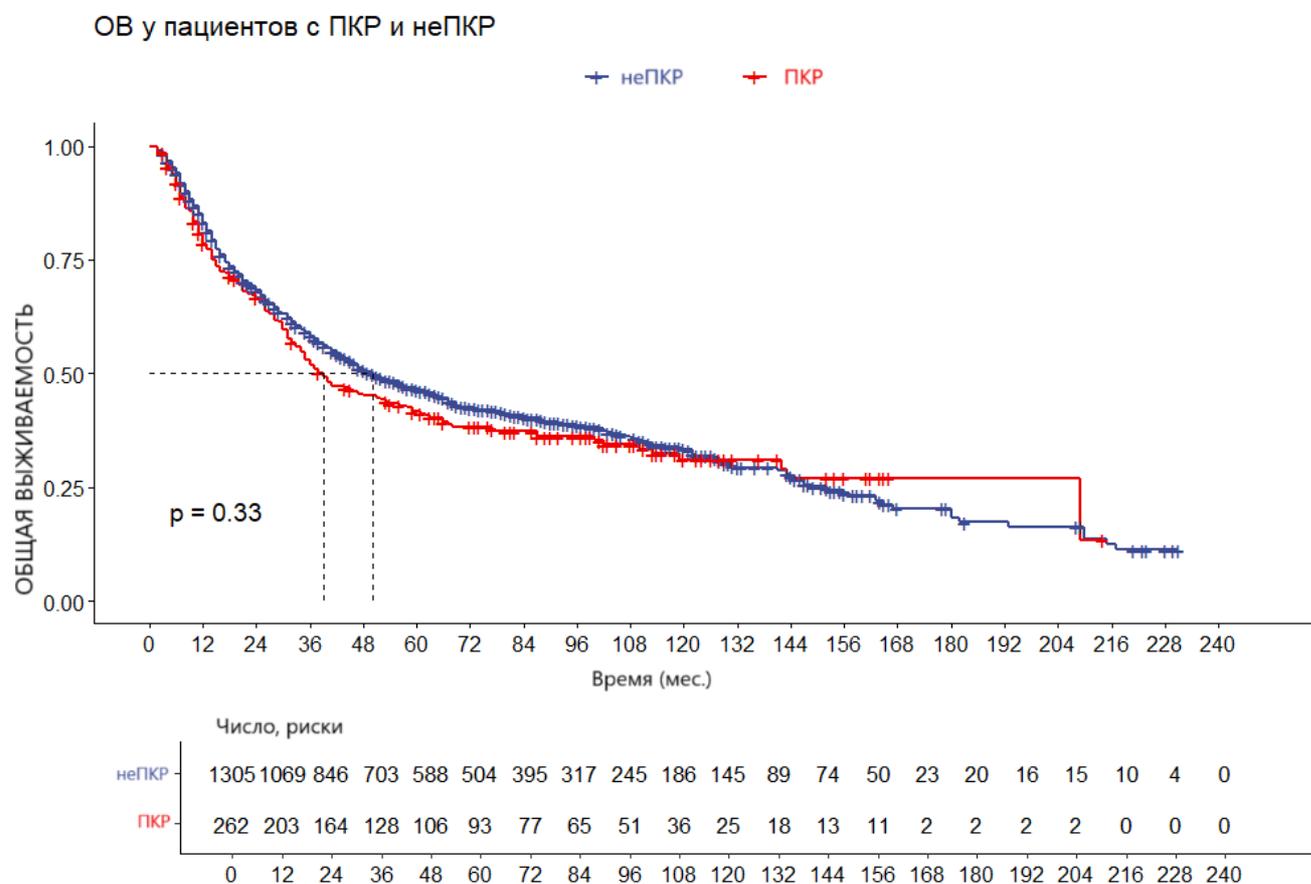


Рисунок 1 - Общая выживаемость в общей группе пациентов с ПКР и неПКР

Далее мы провели анализ в зависимости от распространенности опухолевого процесса между двумя группами.

При проведении анализа выживаемости статистически значимых различий между группой раннего перстневидноклеточного и неперстневидноклеточного рака выявлено не было ($\chi^2=0.395$; $p=0.53$). 3-х и 5-летняя выживаемость составляет 95,2% и 84,9% при раннем перстневидноклеточном раке и 91,6% и 88,1% - при ранней аденокарциноме, соответственно. Медиана выживаемости при раннем ПКР не достигнута.

При проведении анализа выживаемости статистически значимых различий также выявлено не было между группой местно-распространенного перстневидноклеточного и неперстневидноклеточного рака, однако, видно, что на определенном уровне кривая выживаемости пациентов с местно-распространенным ПКР располагается несколько ниже ($\chi^2=0.683$; $p=0.41$). Медиана ОБ, 3-х и 5-летняя выживаемость составили 38 мес., 50,7% и 39,5% при местно-распространенном ПКР и 47 мес., 57,4% и 43,9% при аденокарциноме, соответственно (Рисунки 2-3).

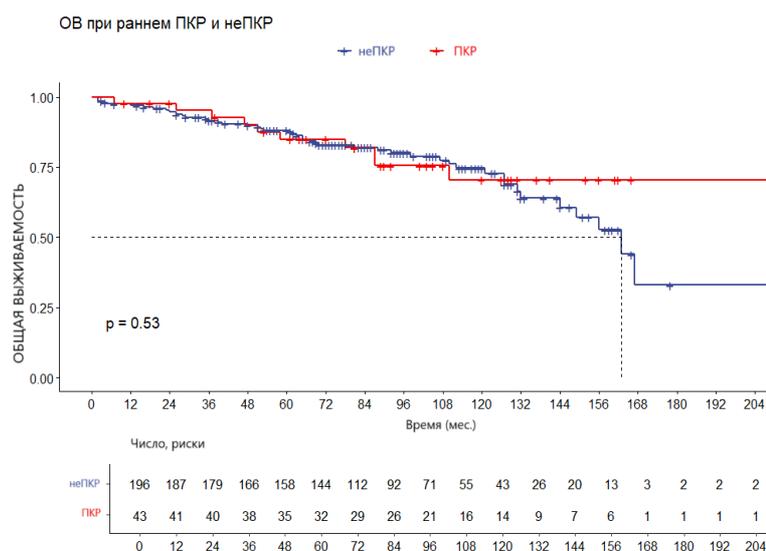


Рисунок 2 - Общая выживаемость в группе раннего ПКР в сравнении с неПКР

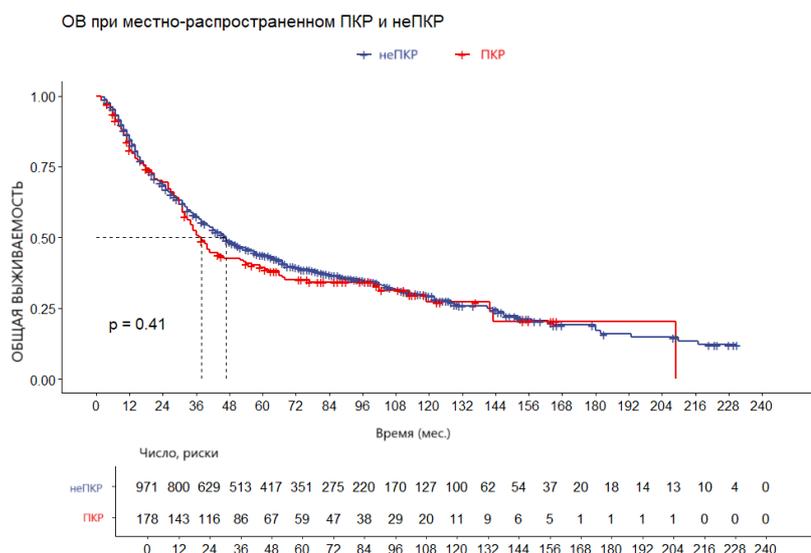


Рисунок 3 - Общая выживаемость в группе местно-распространенного ПКР в сравнении с неПКР

Отдаленные результаты хирургического лечения у больных диффузным раком желудка дистальной локализации в зависимости от объема хирургического вмешательства

В исследование было включено 125 больных диффузным раком желудка дистальной локализации, которым в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была выполнена радикальная/паллиативная гастрэктомия или дистальная субтотальная резекция желудка. Дистальная локализация рака желудка была определена как опухоль, располагающаяся в антральном отделе желудка без/с переходом на нижнюю треть тела желудка.

Были выполнены следующие объемы хирургических вмешательств: гастрэктомия – 38 (30,4%); дистальная субтотальная резекция желудка – 87 (69,6%). Из 125 пациентов 27 (21,6%) имели раннюю форму рака желудка, 85 (68,0%) – местно-распространенную, 13 (10,4%) – метастатическую.

Объем выполненного хирургического вмешательства не оказывал влияния на ОБ при однофакторном анализе ($p=0.753$) (Рисунок 4).

ОВ при дистальном диффузном раке в зависимости от объема операции

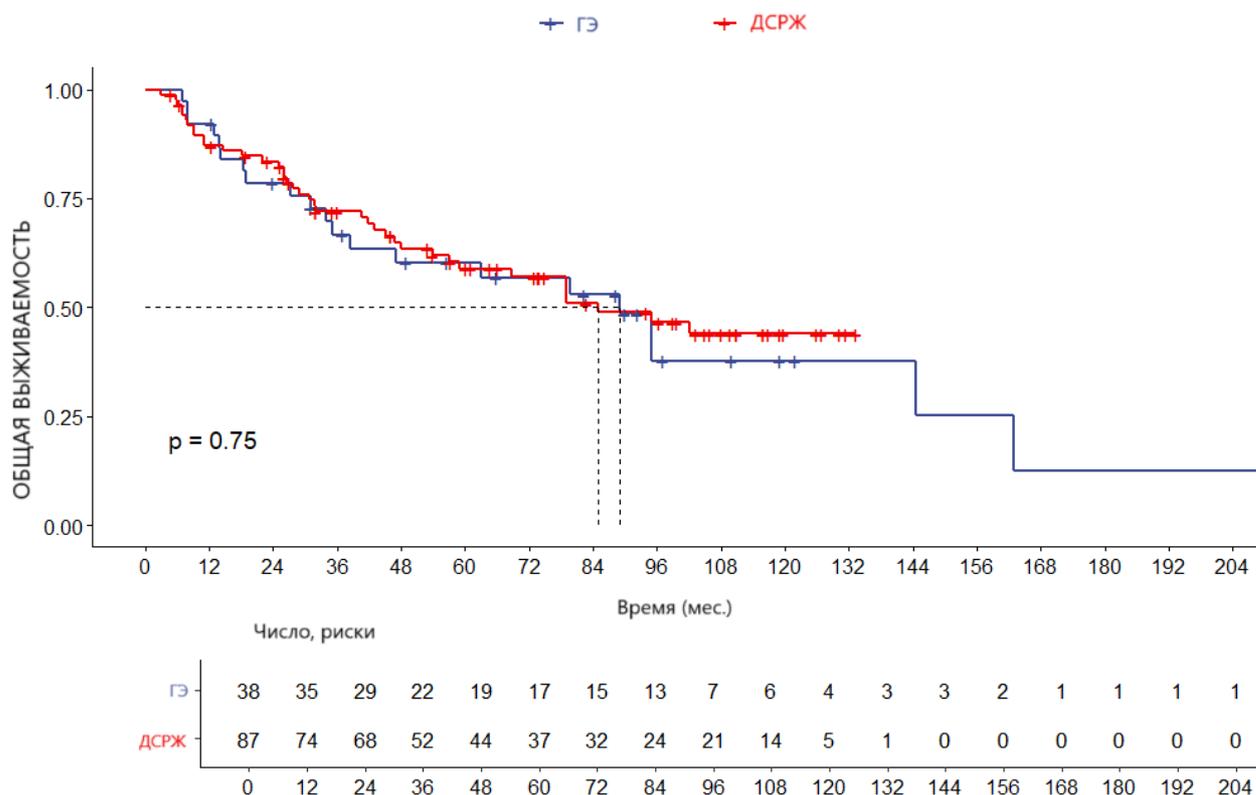


Рисунок 4 - Общая выживаемость в группе диффузного рака дистальной локализации в зависимости от объема оперативного вмешательства

В нашем исследовании только 84 (67,2%) пациента являлись на контрольное обследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина после хирургического лечения. Среди пациентов, которые являлись на контрольное обследование, 63 (75%) была выполнена ДСРЖ, 21 (25%) – ГЭ. У 89,3% (75/84) на момент исследования не было выявлено рецидива заболевания. У 10,7% (9/84) был выявлен рецидив заболевания: 7 пациентов (77,8%) с интрамуральным рецидивом в эзофаго- или гастроэнтероанастомозе и 2 пациентов (22,2%) с интрамуральным рецидивом и отдаленным метастазированием. В среднем рецидив заболевания был выявлен на 33 месяце после хирургического вмешательства (Таблица 1).

У пациентов в группе дистальной субтотальной резекции желудка, которые являлись на контрольное обследование, интрамуральный рецидив выявлен в 12,7% случаев всех рецидивов (8/63): у 6 пациентов выявлен только интрамуральный рецидив в зоне гастроэнтероанастомоза, а у двоих пациентов – интрамуральный рецидив и отдаленные метастазы. У 9% (7/78) пациентов в группе дистальной субтотальной резекцией желудка с интрамуральным рецидивом первичная опухоль была локализована изначально в границах антрального отдела желудка. При этом, только у двоих пациентов после первичного хирургического вмешательства в объеме ДСРЖ выявлены положительные края резекции по линии желудка (R1).

Таблица 1 – Частота интрамуральных рецидивов после хирургического лечения дискогезивного рака дистальной локализации

	ДСРЖ (n=63)	ГЭ (n=21)
Интрамуральный рецидив	6 (9,5%)	1 (4,8%)
Интрамуральный рецидив +отдаленные метастазы	2 (3,2%)	0 (0%)
Суммарно рецидивов	8 (12,7%)	1 (4,8%)

В группе гастрэктомии среди пациентов, которые проходили контрольное обследование, выявлен лишь 1 случай (4,8%) интрамурального рецидива заболевания в эзофаго-энтероанастомозе, однако, в данной ситуации опухоль переходила с антрального отдела на нижнюю треть тела желудка. Из всех случаев рецидива повторное хирургическое вмешательство было проведено только двум (25%) пациентам с интрамуральным рецидивом. На момент исследования 6 (66,7%) пациентов с рецидивом были мертвы вследствие прогрессирования заболевания.

Отдаленные результаты комбинированного лечения перстневидноклеточного рака

Результаты комбинированного лечения пациентов перстневидноклеточным раком были сравнены с результатами пациентов, получивших только хирургическое лечение при одинаковом периоде наблюдения: 72 – только хирургическое лечение, 24 – периоперационную системную химиотерапию в режиме FLOT, 27 - периоперационную системную химиотерапию в режиме FOLFIRINOX. Все пациенты в группе периоперационной химиотерапии получили полный пред- и послеоперационный блоки химиотерапии. Микропрепараты пациентов в группе хирургического лечения были пересмотрены патологоанатомом.

Общая выживаемость у пациентов, получивших периоперационную химиотерапию оказалась лучше, чем у пациентов, леченных только хирургическим методом, однако различия статистически недостоверны. Показатели 2-летней выживаемости в этих группах составили 81,7% против 67,5%, соответственно ($\chi^2=2.003$; $p=0.16$) (Рисунок 5).

При сравнении непосредственно двух схем периоперационной химиотерапии с хирургическим лечением (Рисунок 6) достоверных различий выявлено не было. По кривой выживаемости видно, что группа пациентов, получивших FOLFIRINOX, имеет определенный выигрыш от лечения ($\chi^2=2.539$; $p=0.28$). 2-летняя выживаемость составила 67,5% в группе хирургического лечения, 72,8% - в группе FLOT, 89,6% - в группе FOLFIRINOX.

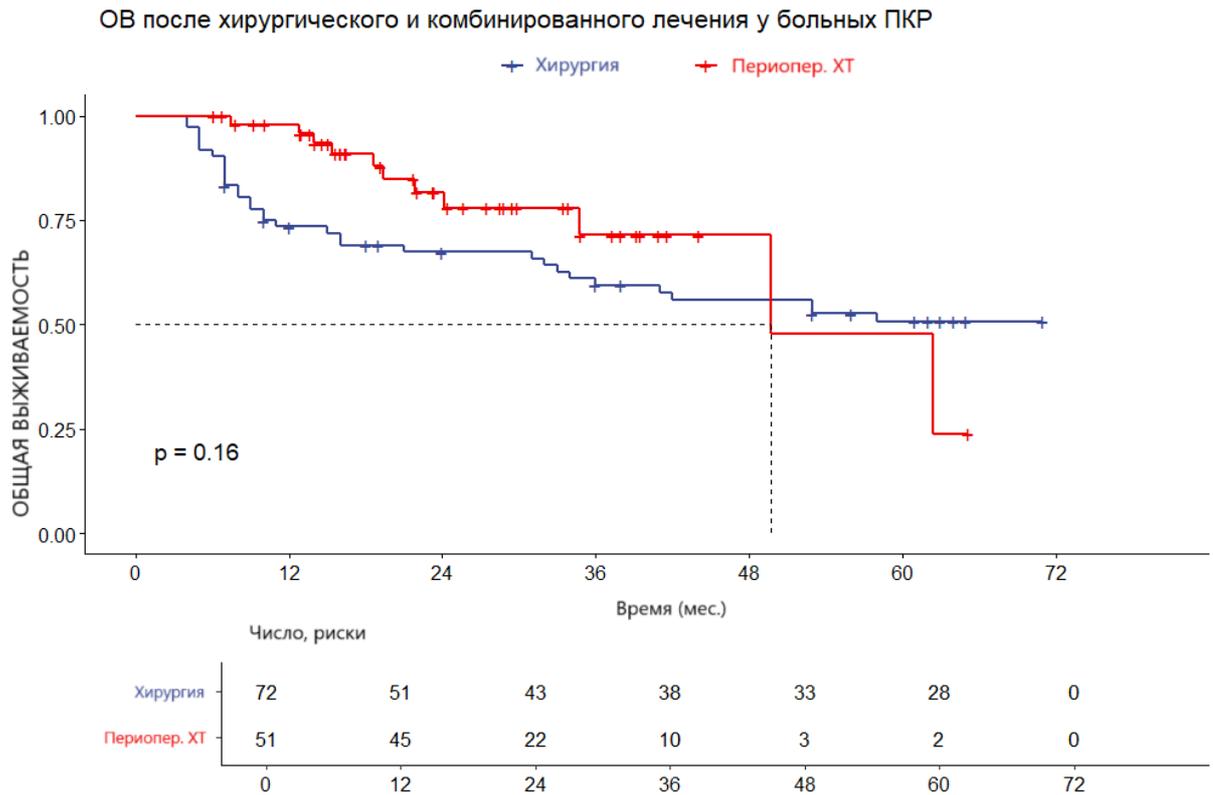


Рисунок 5 – Общая выживаемость после хирургического и комбинированного лечения у больных ПКР

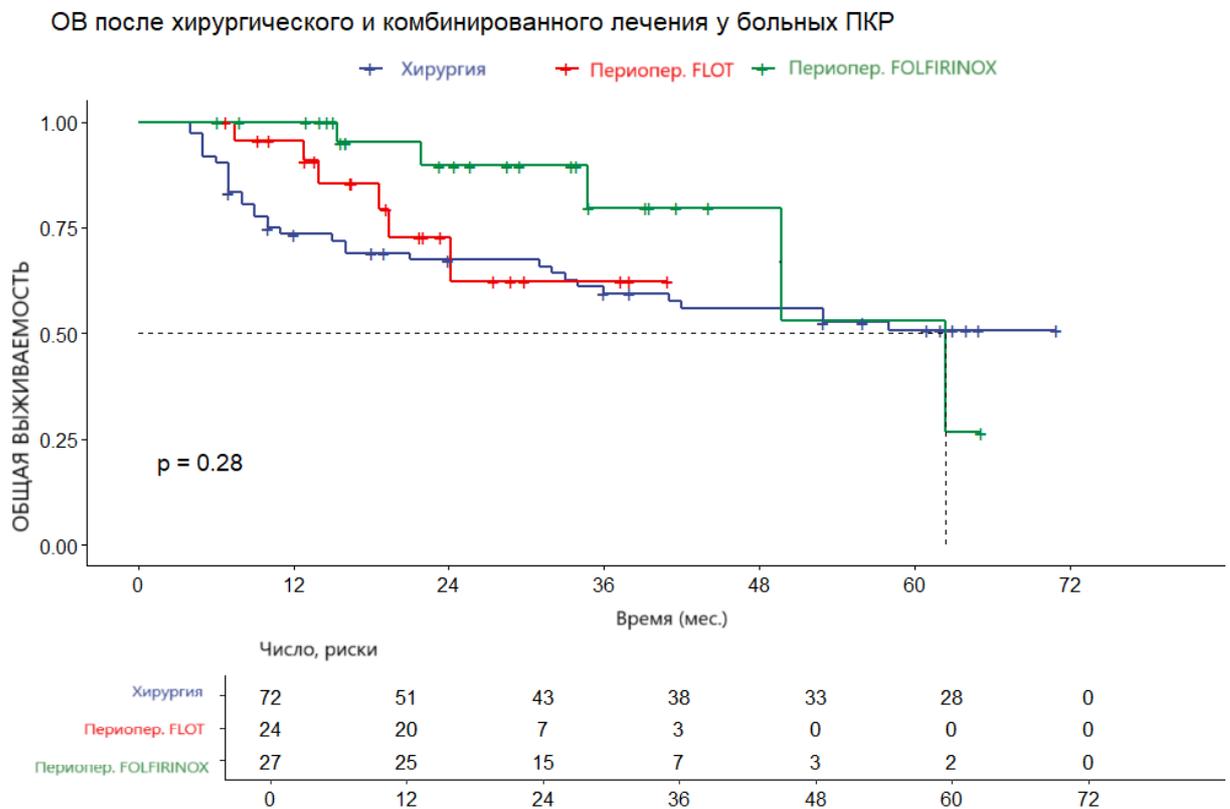


Рисунок 6 – Общая выживаемость после хирургического и комбинированного лечения (FLOT и FOLFIRINOX) у больных ПКР

Исходно все пациенты перед оперативным вмешательством считались операбельными, в связи с чем IV патоморфологическая стадия опухолевого процесса расценена, как случайная находка (Таблица 2).

Таблица 2 - Распределение стадий (патоморфологическое) перстневидноклеточного рака желудка в группах больных, получивших хирургическое и комбинированное лечение

Вид лечения	Стадия				
	I	II	III	IV	Всего
Хирургия	30 (41,7%)	21 (29,2%)	18 (25,0%)	3 (4,2%)	72
Периоперационная ХТ	21 (41,2%)	19 (37,3%)	10 (19,6%)	1 (1,9%)	51
Всего:	51	40	28	4	123

Большой процент пациентов с IV в группе хирургического лечения связан с тем, что на тот исторический период более углублённое предоперационное стадирование и диагностическая лапароскопия не проводились, и по патоморфологическим заключениям операционного материала и/или интраоперационно чаще обнаруживались отдаленные проявления РЖ.

За основу стадирования опухолевого процесса в группе хирургического лечения была использована только патологоанатомическая стадия, поскольку не было необходимости в более углубленном изучении глубины инвазии опухоли, статуса парагастральных лимфатических узлов с помощью КТ и эндо-УЗИ и тактика лечения от более точного клинического стадирования не менялась (Таблица 3).

Таблица 3 - Распределение стадий (клиническое) перстневидноклеточного рака желудка в группах больных, получивших хирургическое и комбинированное лечение

Вид лечения	Стадия				
	I	II	III	IV	Всего
Хирургия	30 (41,7%)	21 (29,2%)	18 (25,0%)	3 (4,2%)	72
Периоперационная ХТ	6 (11,8%)	14 (27,4%)	31 (60,8%)	0 (0%)	51
Всего:	36	35	49	3	123

В группе периоперационного лечения был проведен анализ отдаленных результатов, полагаясь и на клиническую стадию ввиду ее более точного определения с помощью КТ с в/в контрастированием и эндо-УЗИ, и на патологоанатомическую стадию ввиду некоторой погрешности предоперационного стадирования.

Частота встречаемости MSI, PD-L1 (CPS), HER2 при дискогезивных карциномах желудка

В исследование было включено 600 больных раком желудка, которым в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было выполнено радикальное хирургическое лечение. Пациенты с IV стадией, первично-множественными опухолями, опухолями нейроэндокринной природы были исключены из исследования.

Частота гиперэкспрессии HER2 составила 5,2% (5/96) случаев при диффузном раке, 20,4% (37/181) случаев при кишечном раке, 10,1% (7/69) случаев при смешанном раке ($p=0.0029$). Частота встречаемости MSI составила 3,3% (4/120) случаев при диффузном раке, 11,2% (28/251) случаев при кишечном раке, 7,3% (7/97) случаев при смешанном раке ($p=0.0378$). Экспрессия PD-L1 (CPS>1) составила 42,3% (11/26) случаев при диффузном раке, 59,4% (35/59) случаев при кишечном раке, 27,3% (9/33) случаев при смешанном раке ($p=0.006$). Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Частота встречаемости маркеров в зависимости от типа опухоли по P.Lauren.

Маркеры	Кишечный рак (n=251)	Диффузный рак (n=120)	Смешанный рак (n=97)	Неклассифици- руемый рак (n=90)	<i>P-value</i>
HER2-статус					
Отрицательный	144 (79,6%)	91 (94,8%)	62 (89,9%)	57 (89,1%)	0.0029
Положительный	37 (20,4%)	5 (5,2%)	7 (10,1%)	7 (10,9%)	
MSS	223 (88,8%)	116 (96,7%)	90 (92,7%)	78 (86,7%)	0.0378
MSI	28 (11,2%)	4 (3,3%)	7 (7,3%)	12 (13,3%)	
PD-L1 (CPS)					
<1	24 (40,6%)	15 (57,7%)	24 (72,7%)	3 (25%)	0.006
>1	35 (59,4%)	11 (42,3%)	9 (27,3%)	9 (75%)	

Новые гистологические и иммуногистохимические факторы прогноза и их влияние на клиничко-морфологические характеристики и выживаемость пациентов

У 315 больных РЖ, оперированных в объеме гастрэктомии или резекции желудка в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2016-2018гг., проведен пересмотр гистологических препаратов операционного материала с целью уточнения типа РЖ по классификации P. Lauren, доли перстневидных клеток, pT, pN. Тип РЖ (кишечный, диффузный, смешанный, неклассифицируемый) определялся с учетом полуколичественной оценки диффузного и кишечного компонентов опухоли, а также их сочетания. Доля перстневидноклеточного компонента рассчитывалась путем полуколичественного подсчета количества перстневидных клеток относительно общего количества клеток рака с дискогезивным (диффузным) типом роста, варьируя 0 до 100%.

Если в опухоли более 50% клеток были перстневидными (перстневидноклеточный рак), то 5-ОВ и медиана ОВ оказались лучше, чем у больных диффузным РЖ, в котором перстневидные клетки присутствовали в меньшем количестве или отсутствовали (Рисунок 7).

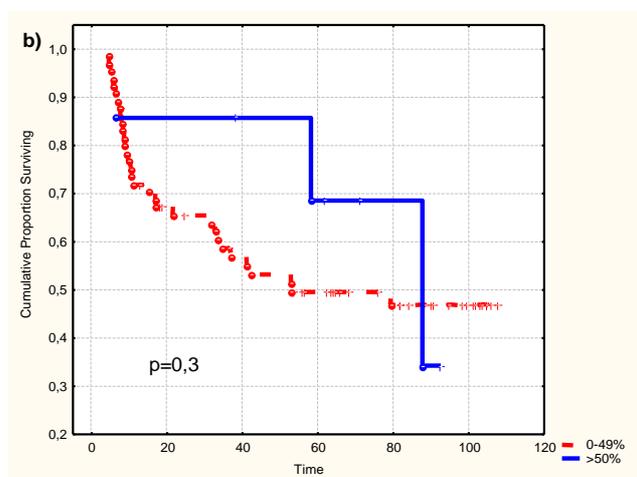


Рисунок 7 - Выживаемость больных дискогезивной карциномой в зависимости от количества перстневидных клеток (согласно классификации ВОЗ, 2000г.)

При анализе отдаленных результатов в зависимости от доли перстневидных клеток, присутствующих в опухоли, в соответствии с критериями, определенными международным консенсусом по дискогезивным карциномам, также не было выявлено достоверных различий (Рисунок 8).

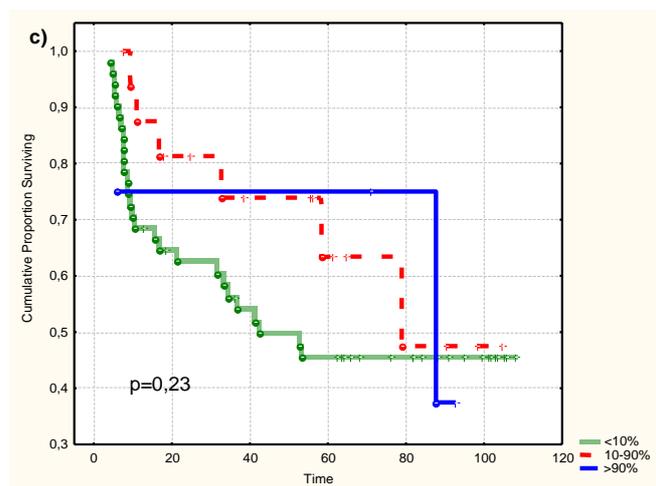


Рисунок 8 - Выживаемость больных дискогезивной карциномой в зависимости от количества перстневидных клеток (согласно консенсусу по дискогезивным карциномам)

Для изучения опухолевого почкования (tumor budding) и плохо дифференцированных кластеров (ПДК) при дискогезивной карциноме проведен пересмотр гистологических препаратов после хирургического лечения в объеме ГЭ или резекции желудка у 288 больных РЖ, оперированных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2016-2018гг. В отличие от недиффузного РЖ, при дискогезивной карциноме имеется тенденция к обратной зависимости общей выживаемости от плотности опухолевого почкования (Рисунок 9).

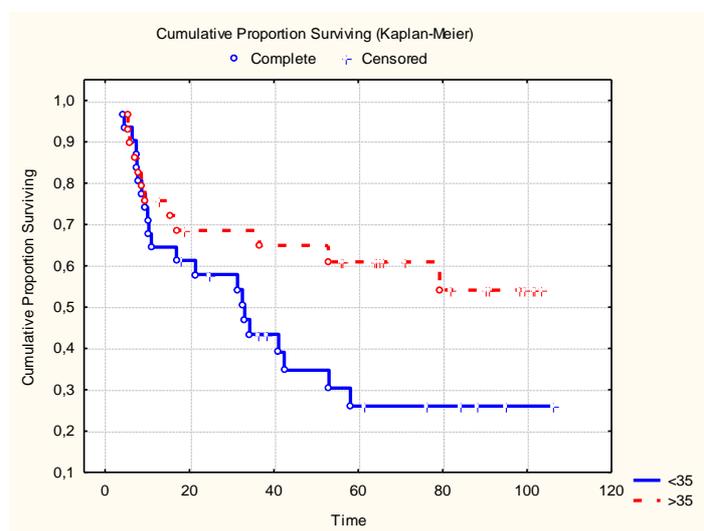
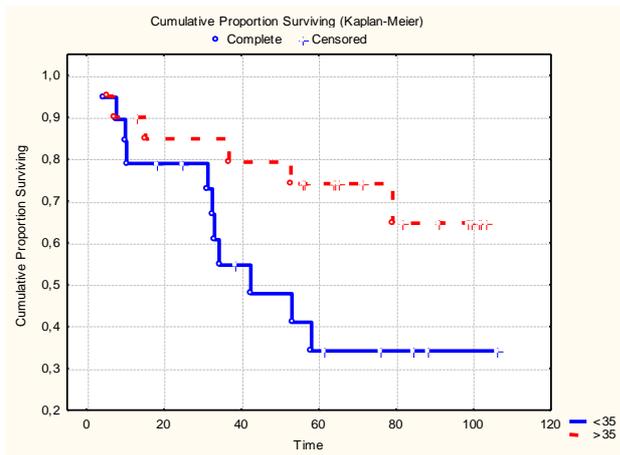
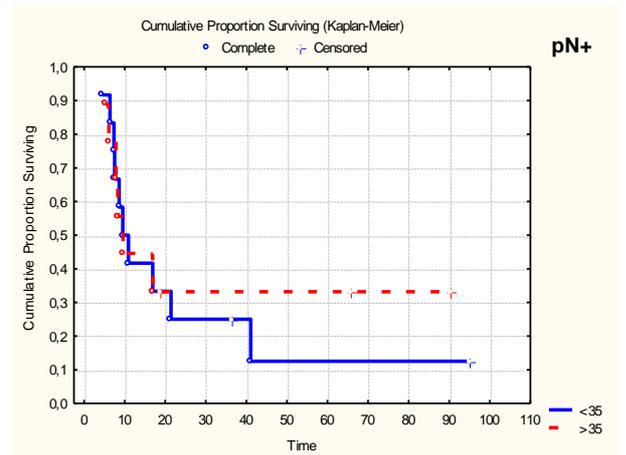


Рисунок 9 - Выживаемость при диффузном РЖ (pT1b-4b) в зависимости от количества tumor-budding (<35 vs \geq 35)

Эта закономерность наблюдается как при отсутствии лимфогенных метастазов (Рисунок 10А), так и при наличии лимфогенных метастазов (Рисунок 10Б). Таким образом, опухолевое почкование при дискогезивной карциноме не является фактором неблагоприятного прогноза.



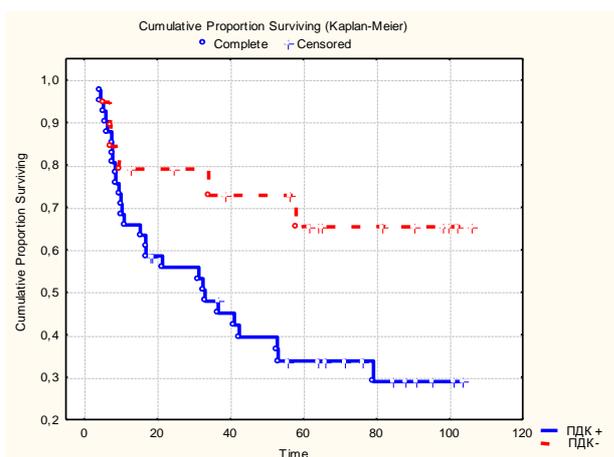
А - при отсутствии лимфогенных метастазов



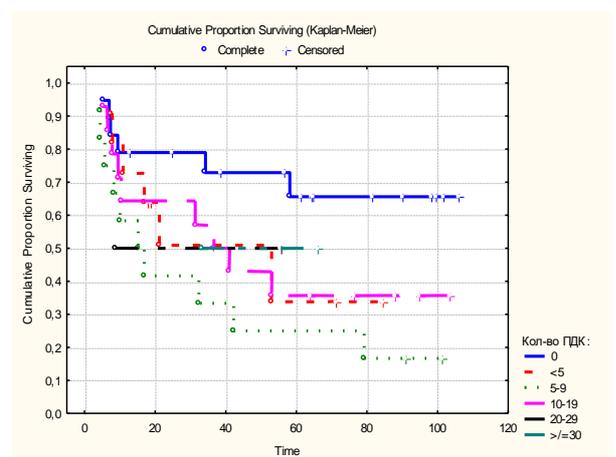
Б - при наличии лимфогенных метастазов

Рисунок 10 - Выживаемость при $pN0$ и $pN+$ диффузном РЖ в зависимости от количества tumor-budding (<35 vs ≥ 35)

Анализ прогностической значимости ПДК показал, что наличие ПДК как у больных дискогезивной карциномой, так и при недиффузном РЖ сопровождается существенным ухудшением отдаленных результатов хирургического лечения. В группе дискогезивной карциномы ПДК имелись у 41 больного и не выявлялись у 19 больных. В подгруппе ПДК+ 5-летняя ОВ составила 33,5%, а в подгруппе ПДК- составила 65,4%, $p=0,0586$, Log-Rank Test $p=0,0236$ (Рисунок 11А). Если у больных дискогезивной карциномой в гистологическом препарате присутствовали ПДК, дальнейшее их ранжирование по количеству кластеров не имело прогностического значения ($p=0,316$) (Рисунок 11Б).



А - в зависимости от наличия или отсутствия ПДК



Б – при количественной оценке ПДК

Рисунок 11 - Выживаемость больных дискогезивной карциномой в зависимости от наличия плохо дифференцированных кластеров

Далее был проведен анализ общей выживаемости у больных раком желудка в зависимости от уровня экспрессии RhoA и PTPRM в общей группе больных, а также в группе диффузного рака желудка. Для удобства пациентов поделили на две группы в зависимости от степени экспрессии маркеров: с низким уровнем и высоким уровнем экспрессии (low и high). Медиана ОБ, 5-летняя выживаемость в группе диффузного рака составили: при RhoA-high - 41,0 месяц и 49,6%, а в группе RhoA-low – 53,0 месяца и 39,8% ($\chi^2=0.284$; $p=0.59$), соответственно (Рисунок 12А). Медиана ОБ, 3-летняя выживаемость в группе диффузного рака составили: при PTPRM-high - 31,0 месяц и 28,6%, а в группе PTPRM-low - 58 месяцев и 60,1% ($\chi^2=3.339$; $p=0.068$), соответственно (Рисунок 12Б). В группе диффузного рака с PTPRM-high ни один пациент не пережил 5-летний срок.

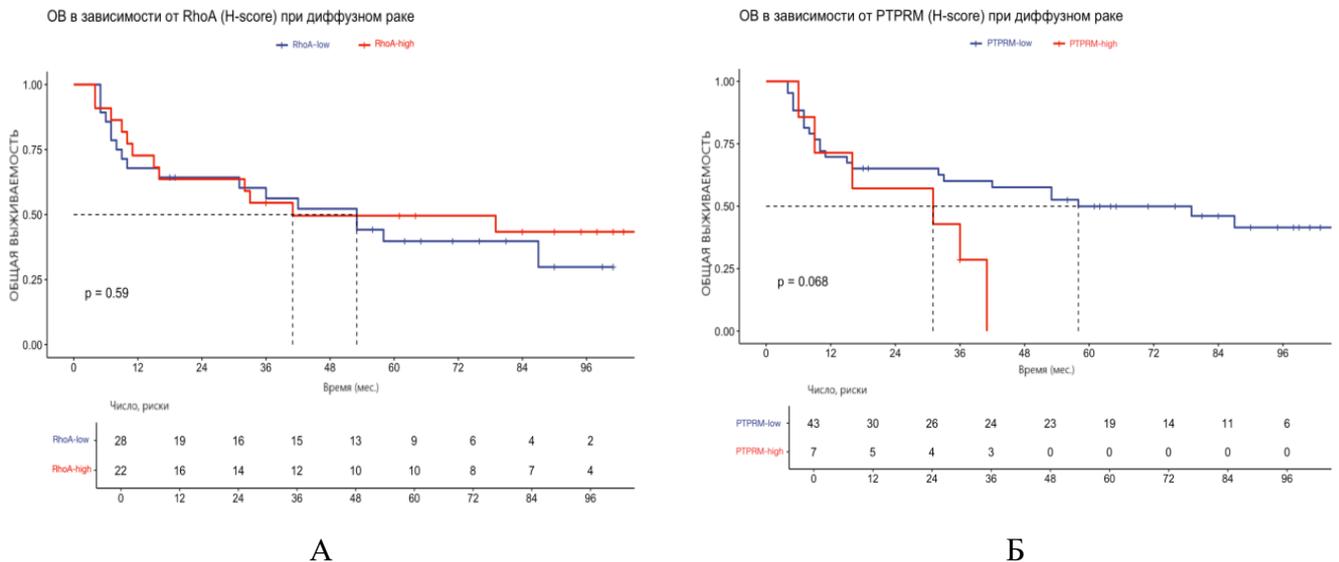


Рисунок 12 - Общая выживаемость в группе диффузного рака в зависимости от уровня экспрессии RhoA (А) и PTPRM (Б)

Однофакторный и многофакторный анализы параметров по Кокс (Cox)

При однофакторном анализе клинко-морфологических факторов прогноза, влияющих на общую выживаемость пациентов раком желудка, прогностическое влияние оказывали следующие факторы, такие как: пол, возраст, глубина опухолевой инвазии, статус пораженных лимфатических узлов, стадия опухолевого процесса, макроскопическая форма опухоли, локализация, размеры опухоли, край резекции, объем оперативного вмешательства и наличие комбинированных резекций, опухолевых депозитов в сальниках, плохо-дифференцированных кластеров. При многофакторном анализе – возраст, стадия опухолевого процесса, локализация опухоли, наличие опухолевых депозитов и плоходифференцированных кластеров оказывали прогностическое влияние на общую выживаемость пациентов с раком желудка.

ВЫВОДЫ

1. Показатель резектабельности (R0) при перстневидноклеточном раке достоверно ниже в сравнении с аденокарциномой (89,3% против 94,5%; $p=0.001$). При перстневидноклеточном раке наблюдается более высокий процент язвенно-инфильтративного и диффузно-инфильтративного типов макроскопического роста в сравнении с аденокарциномой (62,2% и 11,8% против 48,5% и 3,1%). Эта форма рака достоверно реже локализуется в верхней трети желудка в сравнении с аденокарциномой (8,0% против 20,4%; $p<0.0001$), с закономерно более низкой частотой выполненных проксимальных резекций желудка (2,3% против 13,1%; $p<0.00001$).

2. Выживаемость при перстневидноклеточном раке желудка не хуже в сравнении с другими формами аденокарциномы, если опухоль не прорастает мышечную оболочку. 3- и 5-летняя выживаемость составляет 95,2% и 84,9% при раннем перстневидноклеточном раке и 91,6% и 88,1% при ранней аденокарциноме ($p=0.53$). Медиана выживаемости при раннем ПКР не достигнута. При прорастании мышечной оболочки и глубже выживаемость больных значительно ухудшается и становится сопоставима с выживаемостью при аденокарциноме. Медиана ОВ, 3- и 5-летняя выживаемость составили 38 мес., 50,7% и 39,5% против 47 мес., 57,4% и 43,9%; $p=0.41$.

3. Больным с дискогезивной карциномой желудка дистальной локализации более оптимально выполнять гастрэктомия, так как при выполнении дистальной субтотальной резекции более часто возникают интрамуральные рецидивы.

4. Показатели 2-летней выживаемости у больных перстневидноклеточным раком после периоперационной химиотерапии лучше, однако результаты статистически недостоверны. 2-летняя выживаемость составила 67,5% в группе хирургического лечения, 72,8% в группе FLOT, 89,6% в группе FOLFIRNOX ($p=0.28$).

5. При дискогезивной карциноме отмечается высокий процент метастазирования непосредственно в перигастральную клетчатку и клетчатку сальников в сравнении с аденокарциномой (7,3% против 4,3%; $p=0.032$). Наличие опухолевых депозитов в парагастральной клетчатке у пациентов с ПКР оказывало достоверное влияние на выживаемость в сравнении с группой без опухолевых депозитов, где медиана и 5-летняя ОВ составили 14,0 месяцев и 5,9% против 26,0 месяцев и 23,5%, соответственно. Анализ отдаленных результатов в зависимости от доли перстневидных клеток, присутствующих в опухоли, в соответствии с критериями, определенными международным консенсусом по дискогезивным карциномам, также не выявил достоверных различий, хотя прослеживается тенденция к улучшению показателей по мере увеличения доли перстневидных раковых клеток. При дискогезивной карциноме, в отличие от других гистологических типов РЖ, tumor budding

не является фактором неблагоприятного прогноза. Выявление ПДК у больных дискогезивной карциномой сопровождается достоверным ухудшением общей 5-летней выживаемости, при этом количество ПДК не имеет дополнительного прогностического значения.

6. При дискогезивном раке желудка частота встречаемости клинически значимых опухолевых маркеров (HER2, MSI, PD-L1 (CPS)) достоверно ниже в сравнении с кишечным/смешанным раком. Низкий уровень экспрессии RhoA при дискогезивной карциноме наблюдается достоверно чаще по сравнению с кишечным раком желудка, однако уровень экспрессии RhoA не оказывал значимого негативного влияния на ОВ у больных дискогезивными карциномами желудка ($p>0.1$). Гиперэкспрессия RPRM является неблагоприятным прогностическим фактором дискогезивных карцином желудка, поскольку при гиперэкспрессии выявляется большая распространённость опухолевого процесса и более низкие показатели ОВ ($p<0.1$). Наличие или отсутствие перстневидноклеточного компонента при дискогезивном раке не продемонстрировало влияния на степень экспрессии изученных иммуногистохимических маркеров

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с дискогезивным раком желудка дистальной локализации целесообразно выполнять гастрэктомию.

2. Проведение периоперационной химиотерапии пациентам с дискогезивными карциномами может улучшить отдаленные результаты, в особенности, при проведении режима FOLFIRINOX.

3. Пациентам с дискогезивными карциномами целесообразно исследовать молекулярно-генетический профиль для выявления MSI, Her2/neu, PD-L1 (CPS), так как наличие клинически значимых маркеров в опухоли может в дальнейшем позволить рассмотреть вопрос о проведении таргетной/иммунотерапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Рак желудка – группа злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, гетерогенная как по клинико-морфологическим, так и по молекулярно-генетическим характеристикам. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- продолжать изучение клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик дискогезивных карцином;
- оценивать эффективность химиотерапии при дискогезивных карциномах желудка;

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Торосян, Р. О. Прогноз при раннем и распространенном перстневидноклеточном раке желудка в сравнении с другими гистологическими типами / Р. О. Торосян, С. Н. Неред, Н. А. Козлов, С. Хэнянь, П. В. Кононец, И. С. Стилиди // Хирургия и онкология. — 2024. — Т. 14 — № 3. — С. 43–51.

2. Торосян, Р. О. Прогноз при диффузном раке желудка дистальной локализации в зависимости от объема хирургического вмешательства / Р. О. Торосян, С. Н. Неред, Н. А. Козлов, С. Хэнянь, П. В. Кононец, И. С. Стилиди. // Наука и инновации в медицине. — 2025. — Т. 10. — №1. — С. 56–62.

3. Неред, С. Н. Частота встречаемости MSI, PD-L1 (CPS), HER2 при дискогезивных карциномах желудка / С. Н. Неред, Р. О. Торосян, Н. А. Козлов, С. Хэнянь, И. Г. Авдюхин, П. В. Кононец, И. С. Стилиди // Архив патологии — 2025. — Т. 87. — №2 — С. 11-17.