

В.Н. ДИОМИДОВА, О.А. ЕФИМОВА

РЕДКИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА: ОСОБЕННОСТИ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И ВИЗУАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ

Ключевые слова: злокачественные новообразования, желудок, гистология, морфология, компьютерная томография, ультразвуковая диагностика.

Диагностика редких гистологических типов злокачественных новообразований желудка вызывает затруднение в связи с характером роста опухоли, отсутствием четкой клеточной дифференцировки, крайне редкой частотой встречаемости.

Цель исследования – повысить точность диагностики редких типов злокачественных новообразований желудка при использовании современных методов лучевой диагностики в зависимости от их гистологической характеристики.

Материалы и методы. Изучены данные пациентов со злокачественными новообразованиями желудка эпителиального (N1, n = 385) и неэпителиального происхождения – гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка (N2, n = 27), которые прошли диагностику и (или) лечение в БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии и БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии в 2022–2023 гг. Контрольная группа – N3 (n = 40). Проведен сравнительный анализ данных инструментальных методов диагностики (компьютерная томография, ультразвуковое исследование) с гистоморфологическим описанием.

Результаты. Выявлены редкие гистологические типы злокачественных новообразований желудка: гастроинтестинальная стромальная опухоль – 6,6% (n = 27), нейроэндокринные неоплазии – 3,6% (n = 15), недифференцированный рак – 3,4% (n = 14), плоскоклеточный рак кардиального отдела желудка – 2,4% (n = 10). В теле желудка преимущественно встречались гастроинтестинальная стромальная опухоль, нейроэндокринные неоплазии и недифференцированный рак (70,4%, 73,3% и 35,7% соответственно). Плоскоклеточный рак был обнаружен исключительно в области кардиального отдела желудка, вовлекая кардиоэзофагеальный переход (ниже зубчатой линии на 2 см). Гастроинтестинальная стромальная опухоль в 55,5% случаев диагностирована с низким риском прогрессирования болезни. Нейроэндокринные неоплазии желудка в 60% случаев были с низкой степенью злокачественности опухоли, плоскоклеточный рак кардиального отдела желудка в 60% случаев – с промежуточной степенью злокачественности. При недифференцированном раке желудка клеточная дифференцировка опухоли была утрачена. Совместное использование лучевых методов диагностики повысило их информативность в выявлении редких гистологических типов злокачественных новообразований желудка: чувствительность – 95,5%, специфичность – 98,5%, точность – 98,1%.

Выводы. Комплексное использование лучевых методов исследования повысило точность диагностики редких гистологических типов злокачественных новообразований желудка.

Гистологические типы злокачественных новообразований (ЗНО) желудка обладают большим разнообразием морфологического строения [25]. По данным различных авторов, основная доля среди всех гистологических типов ЗНО желудка принадлежит аденокарциноме (до 90%), несколько меньшая доля (до 20–54%) занята перстневидноклеточным раком (ПКР) [4, 5, 12, 16]. Исследованиями многочисленных авторов установлено, что другие гистологические типы ЗНО желудка встречаются значительно реже аденокарциномы и перстневидноклеточного рака [1, 3, 8, 9, 17, 21].

Широкое разнообразие эпителиальных ЗНО желудка редкой гистологической структуры представлено в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей желудка в клинических рекомендациях по раку желудка [12].

Среди редко встречаемых эпителиальных ЗНО желудка выделены: плоскоклеточный рак (8070/3 – код международной классификации болезней (МКБ)), железисто-плоскоклеточный рак (8560/3), недифференцированный рак (НДР) без дополнительного уточнения (БДУ) (8020/3), крупноклеточный с рабдоидным фенотипом (8014/3), плеоморфный (8022/3), саркоматоидный (8033/3), рак с остеокластоподобными гигантскими клетками (8035/3), гистобластома (8976/3), нейроэндокринная опухоль разной степени дифференцировки (8240/3 – БДУ, G1 и 8249/3 – G2, G3), гастринома БДУ (8153/3), соматостатинома БДУ (8156/3), ЕС (enterochromaffin – энтерохромаффинноклеточный) карциноид (8241/3), ECL-клеточный (enterochromaffin like – энтерохромаффиноподобный) карциноид (8242/3), нейроэндокринный рак БДУ (8246/3), крупноклеточный (8013/3) и мелкоклеточный (8041/3) нейроэндокринный рак, смешанное нейроэндокринно-нейроэндокринное новообразование (MiNEN) (8154/3) [3, 11, 25].

При этом нейроэндокринные опухоли, нейроэндокринный рак и смешанное нейроэндокринно-нейроэндокринное новообразование объединены понятием нейроэндокринные неоплазии (НЭН) [8, 10].

К неэпителиальным гистологическим типам ЗНО желудка относят: гастроинтестинальную стромальную опухоль (ГИСО) желудка, лимфому, лейомиосаркому, плексиформную фибросаркому, синовиальную саркому, саркому Капоши [1, 6, 7, 26].

Термин «карцинома кардиоэзофагеального перехода» в последнем переосмотре ВОЗ гистологических типов ЗНО желудочно-кишечного тракта от 2019 г. был исключен [25]. ЗНО, у которых эпицентр роста опухолевой структуры расположен дистальнее 2 см от кардиоэзофагеального перехода (Z-линии), классифицируют и стадируют как рак желудка (РЖ), в остальных случаях – как рак пищевода [13, 15].

Целью исследования было повысить точность диагностики редких типов ЗНО желудка при использовании современных методов лучевой диагностики в зависимости от их гистологической характеристики.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ по выявляемости редких гистологических типов ЗНО желудка в структуре всех ЗНО желудка за последние два года наблюдения (2022–2023 гг.). Все пациенты прошли диагностику и (или) лечение в БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии и БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии.

В алгоритме исследования пациентов были обязательными ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), фиброгастроудоденоскопия (ФГДС) и гистологическое исследование желудка при подозрении на его опухолевое поражение.

В исследование включены пациенты с подозрением на эпителиальные ЗНО желудка разных гистологических типов ($n = 385$), неэпителиальные ЗНО желудка – ГИСО ($n = 27$). Все случаи ГИСО составили 6,5% от общего числа всех пациентов с ЗНО желудка ($n = 412$). В связи с этим все случаи ГИСО отнесены к редким ЗНО желудка неэпителиального происхождения.

Из всех случаев эпителиальных ЗНО желудка 89,9% составили такие часто встречаемые опухоли эпителиального происхождения, как аденокарцинома и ПКР ($n = 297$ и $n = 49$ соответственно). Эпителиальные ЗНО желудка составили 93,4% от общего числа всех ЗНО желудка ($n = 412$).

В то же время такие гистологические типы, как нейроэндокринные неоплазии (НЭН), НДР и плоскоклеточный рак (ПлКР) кардиального отдела желудка, составили 10,1% от общего числа эпителиальных ЗНО желудка, ввиду чего отнесены к редким эпителиальным гистологическим типам ЗНО желудка.

Таким образом, в группу N1 включены ЗНО эпителиального происхождения ($n = 385$), N2 – неэпителиального происхождения ($n = 27$). В контрольную группу (N3) вошли 40 человек.

Критериями включения в группы N1, N2 были подозрение на наличие опухолевого поражения желудка по клиническим данным и/или по заключению одного из инструментальных методов исследования желудка, возраст более 18 лет.

Критериями исключения были доброкачественные новообразования желудка, поражение желудка при заболеваниях крови и лимфатической системы, детский возраст, беременность.

Для дальнейшего изучения гистологической структуры ЗНО желудка проведен сравнительный анализ визуальной картины, полученной с помощью инструментальных методов диагностики, с гистологическим описанием. Это позволило подразделить группу N1 на подгруппы: N1a ($n = 346$) – часто встречаемые эпителиальные ЗНО желудка (аденокарцинома и ПКР) и N1b ($n = 39$) – редко встречаемые эпителиальные ЗНО желудка (нейроэндокринный, НДР и ПлКР кардиального отдела желудка с поражением кардиоэзофагеального перехода).

Использованы инструментальные методы диагностики:

- КТ с последующей трехмерной реконструкцией (Light Speed VEX Plus 4, GE, США и Light Speed RT 16, GE, США);
- УЗИ с использованием конвексного и линейного датчиков при трансабдоминальном сканировании (Aixplorer Supersonic Imagine, Франция; Mindray Resona 7, Китай);
- ФГДС с помощью видеогастроскопа (Olympus GIF-H185, Olympus GIF-H190, Olympus EVIS EXERA III CV-190 Plus).

Изучены также результаты гистологического исследования послеоперационных и аутопсийных материалов (окраска гематоксилином и эозином, микроскоп – Olympus CX41, Япония).

Для статистического анализа проведены общепринятые методы подсчета медицинской статистики в программе «Microsoft Excel 2007» ($p < 0,05$).

Результаты исследования. Чаще всего из числа всех ЗНО желудка были установлены гистологические типы: аденокарцинома у 279 человек (67,7%) и ПКР у 49 человек (11,9%) и среди мужчин, и среди женщин.

К редким гистологическим типам ЗНО желудка по результатам исследования были отнесены: ГИСО – 27 (6,6%) случаев, НЭН – 15 (3,6%), НДР – 14 (3,4%), ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода – 10 (2,4%).

Редкие гистологические типы ЗНО желудка встречались одинаково часто как среди мужчин, так и среди женщин. В то же время НДР обнаруживался в 2,5 раза чаще у мужчин, чем женщин, а ПлКР кардиального отдела желудка установлен только у мужчин. Напротив, НЭН и ГИСО диагностированы чаще у женщин, чем у мужчин (в 2 и 2,4 раза соответственно).

Редкие гистологические типы ЗНО желудка чаще диагностировались у пациентов возрастной категории 61–70 лет ($n = 24$, 36,4%), чем среди пациентов остальных возрастных групп. Отмечен один случай НЭН у девушки 19 лет. У пациентов старше 60 лет наиболее часто был установлен ПлКР кардиального отдела желудка, чем остальные редкие гистологические типы ЗНО желудка (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов с редкими гистологическими типами ЗНО желудка по полу и возрасту ($n = 66$)

| Тип ЗНО желудка | Пол | | | | Возраст | |
|-------------------|---------|-------|---------|-------|---------|-----------------|
| | мужской | | женский | | медиана | 95-й процентиль |
| | абс. | % | абс. | % | | |
| ГИСО ($n = 27$) | 8 | 29,6% | 19 | 70,4% | 62 | 35,0–80,5 |
| НЭН ($n = 15$) | 5 | 33,3% | 10 | 66,7% | 61 | 24,6–78,0 |
| НДР ($n = 14$) | 10 | 71,4% | 4 | 28,6% | 59 | 34,0–82,1 |
| ПлКР ($n = 10$) | 10 | 100% | – | – | 70,5 | 63,0–86,4 |

Анализ частоты встречаемости редких гистологических типов ЗНО желудка по отделам желудка показал следующее. Гистологическая структура опухолей, локализованных в теле желудка, соответствовала ГИСО, НЭН и НДР (70,4%, 73,3% и 35,7% из числа соответствующих редких гистологических типов ЗНО желудка). ПлКР выявлен исключительно в области кардиального отдела желудка, вовлекая кардиоэзофагеальный переход, с максимальным расположением опухолевой массы в кардиальном отделе желудка (ниже зубчатой линии на 2 см) (табл. 2).

Таблица 2

Локализация поражений желудка ЗНО редких гистологических типов

| Отделы желудка | Тип ЗНО желудка ($n = 66$) | | | |
|---|------------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| | ГИСО ($n = 27$) | НЭН ($n = 15$) | НДР ($n = 14$) | ПлКР ($n = 10$) |
| Кардиальный ($n = 13$) | 1 | – | 2 | 10 |
| Дно ($n = 1$) | 1 | – | – | – |
| Тело ($n = 35$) | 19 | 11 | 5 | – |
| Антральный ($n = 9$) | 5 | 2 | 2 | – |
| Привратник ($n = 3$) | – | 1 | 2 | – |
| Субтотальное/ тотальное поражение ($n = 5$) (поражение желудка, выходящее за пределы вышеуказанных областей) | 1 | 1 | 3 | – |

Установлены клинические стадии редких ЗНО желудка. ГИСО и НЭН желудка у большинства пациентов диагностировались на ранних (I, II) клинических стадиях опухолевого процесса (85,2% и 80% соответственно). НДР желудка и ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода чаще были выявлены на III, IV клинических стадиях, чем на ранних (85,7% и 90% соответственно) (табл. 3).

ГИСО и НЭН в большинстве случаев диагностировались на стадиях T1 и T2 по классификации ЗНО Tumor Nodus Metastasis (TNM) желудка (51,9% и 73,3% соответственно).

НДР преимущественно был обнаружен при глубоком проникновении первичной опухоли желудка в стенку органа (T3, T4 стадии по системе TNM) (85,7%). ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода был выявлен исключительно на поздних стадиях T3 и T4 (табл. 4).

опухоли G2 (60% случаев, в 1,5 раза чаще остальных G). Степень злокачественности ПлКР кардиального отдела желудка установлена на основании подсчета клеток с экстрацеллюлярным ороговением.

Были установлены типы роста опухоли эпителиальных ЗНО желудка: инфильтративно-эрозивный, инфильтративно-язвенный, язвенно-инфильтративный, диффузный, эндогастральный, экзогастральный и смешанный экзоэндогастральный тип (табл. 6).

Таблица 6

Распределение редких гистологических типов ЗНО желудка по типам роста опухоли (n = 66)

| Тип роста опухоли | Всего случаев | Из них | | | |
|-------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| | | ГИСО (n = 27) | НЭН (n = 15) | НДР (n = 14) | ПлКР (n = 10) |
| Эндогастральный | 15 | 5 | 10 | – | – |
| Экзогастральный | 15 | 15 | – | – | – |
| Инфильтративно-язвенный | 14 | – | 2 | 4 | 8 |
| Язвенно-инфильтративный | 11 | 2 | 1 | 7 | 1 |
| Смешанный экзоэндогастральный | 6 | 5 | 1 | – | – |
| Инфильтративно-эрозивный | 4 | – | 1 | 2 | 1 |
| Диффузный | 1 | – | – | 1 | – |

Редкие гистологические типы ЗНО желудка эпителиального происхождения преимущественно диагностированы с инфильтративно-язвенным, эндогастральным и язвенно-инфильтративным типом роста опухоли (14 человек (35,9%), 10 человек (25,6%) и 9 человек (23,1%) от общего числа пациентов группы N1b соответственно).

Редкий гистологический тип ЗНО желудка неэпителиального происхождения (ГИСО) преимущественно выявлен с экзогастральным типом роста опухоли желудка (15 человек – 55,5% от общего числа пациентов группы N2).

При этом эндогастральный тип роста опухоли установлен преимущественно при НЭН желудка (в 2 раза чаще остальных редких гистологических типов ЗНО желудка).

Инфильтративно-язвенный тип роста опухоли желудка в большинстве случаев был диагностирован при ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода (в 1,3 раза чаще, чем остальные редкие гистологические типы ЗНО желудка).

Язвенно-инфильтративный тип роста опухоли преимущественно выявлен при НДР (в 1,75 раза чаще, чем остальные редкие гистологические типы ЗНО желудка).

Кроме того, был установлен единственный случай диффузного типа роста опухоли при НДР желудка.

Лучевые методы диагностики позволили произвести качественную и количественную оценку первичной опухоли редких эпителиальных ЗНО желудка в виде определения типа роста опухоли, толщины опухоли в желудочной стенке и протяженности опухолевого процесса.

По данным КТ среднее значение протяженности поражения опухолевого процесса редкими эпителиальными ЗНО желудка по стенке органа составило $55,1 \pm 10,6$ мм (в диапазоне от 7 до 190 мм). При этом среднее значение толщины опухоли в стенке желудка было $28,2 \pm 6,0$ мм (в диапазоне от 4 до 150 мм).

Установлено, что по КТ в 8 случаях первичные опухоли редких эпителиальных ЗНО обнаружены не были, при этом среднее значение размера макроскопического материала составило $5,9 \pm 2,2$ мм (по данным УЗИ – $5,2 \pm 4,6$ мм).

По результатам УЗИ желудка среднее значение протяженности поражения опухолевых масс по стенке желудка составило $55,3 \pm 9,6$ мм (в диапазоне от 7 мм до 167 мм), среднее значение толщины поражения желудочной стенки первичной опухолью редких эпителиальных ЗНО желудка – $27,3 \pm 6,0$ мм (в диапазоне от 3 мм до 140 мм).

Отмечено, что по данным УЗИ в 3 случаях первичные опухоли редких эпителиальных ЗНО обнаружены не были, при этом среднее значение размера макроскопического материала составило $4,3 \pm 1,2$ мм.

Провели корреляционный анализ морфологической структуры редких ЗНО желудка.

Анализ зависимости риска прогрессирования редких гистологических типов ЗНО желудка от толщины и протяженности опухоли желудка показал прямую корреляционную связь (табл. 7). Выявлена сильная прямая корреляционная связь между риском прогрессирования ГИСО желудка и максимальным размером опухоли желудка. Установлена средней силы прямая корреляционная связь между риском прогрессирования ЗНО желудка эпителиального происхождения и размерами опухоли желудка.

Таблица 7

Корреляционная связь риска прогрессирования редких гистологических типов ЗНО желудка с толщиной и протяженностью опухолевого процесса ($p < 0,01$)

| Параметры опухоли | Метод оценки | Эпителиальные ЗНО желудка* | | Неэпителиальные ЗНО желудка (ГИСО)** | |
|-------------------|---------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| | | t-критерий Стьюдента | коэффициент корреляции | t-критерий Стьюдента | коэффициент корреляции |
| Толщина | КТ | 7,11 | 0,60 | 7,6 | 0,66 |
| | УЗИ | 7,03 | 0,51 | 7,41 | 0,66 |
| | Макропрепарат | 7,98 | 0,54 | 7,5 | 0,67 |
| Длина | КТ | 6,99 | 0,59 | 6,92 | 0,72 |
| | УЗИ | 7,71 | 0,66 | 7,49 | 0,71 |
| | Макропрепарат | 7,62 | 0,67 | 6,67 | 0,73 |

Примечания. * – риск прогрессирования ЗНО желудка эпителиального происхождения определяли по степени злокачественности эпителиальных ЗНО желудка [12]; ** – риск прогрессирования ГИСО желудка определяли по классификации степени риска прогрессирования заболевания после хирургического лечения пациентов с резектабельными ГИСО, предложенной Н. Joensuu в 2008 г. [1].

Зависимости типа роста опухоли редких гистологических типов ЗНО желудка от толщины опухоли в желудочной стенке и протяженности опухолевого процесса по данным лучевых методов исследования и макропрепарата нет.

Анализ степени риска прогрессирования редких ЗНО желудка эпителиального и неэпителиального происхождения в зависимости от типа роста опухоли на основании данных КТ, УЗИ и макропрепарата показал отсутствие взаимосвязи.

Обсуждение результатов. Результаты исследования продемонстрировали разнообразие гистологических типов ЗНО желудка, в том числе таких редких ЗНО желудка эпителиального происхождения, как НДР (3,4% от общего числа всех ЗНО желудка), НЭН (3,6% от общего числа всех ЗНО желудка) и ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода (2,4% от общего числа всех ЗНО желудка), а также такого редкого

гистологического типа ЗНО желудка неэпителиального происхождения, как ГИСО (6,6% от общего числа ЗНО желудка).

В данной работе была использована рентгенологическая номенклатура желудка, в которой выделяют: кардиальный отдел, дно, тело, антральный (включая предпривратниковый отдел) и пилорический отдел (привратник), малую и большую кривизну [22]. Вышеперечисленные отделы желудка обозначены в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, соответствующими кодами С16.0, С16.1, С16.2, С16.3, С16.4, С16.5, С16.6 [12].

Использованная в ходе исследования рентгенологическая классификация отделов желудка отличается от анатомической выделением антрального отдела как отдельной части желудка [18]. Рак кардиального отдела желудка обозначен в клинических рекомендациях рака пищевода и кардии (2020) с особенностями стадирования в зависимости от расположения относительно кардиоэзофагеального перехода [13].

В ходе исследования были выявлены ЗНО кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода у 70 (17,1%) человек из числа всех пациентов с ЗНО желудка. При этом среди пациентов с ЗНО кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода преобладала аденокарцинома – 49 (70%) человек. Плоскоклеточный гистологический тип ЗНО кардиального отдела желудка составил 10 (14,3%) человек.

М.Е. Salem et al. указывает на преобладание аденокарциномы над ПлКР при локализации патологического процесса в области кардиоэзофагеального перехода, а также на геномную гетерогенность этих гистологических типов рака независимо от локализации опухоли [24].

Первичный ПлКР (8070/3) желудка встречается крайне редко, в 0,04–0,07% случаев ЗНО желудка, с преимущественным поражением проксимального отдела органа [11]. Морфологическая верификация первичного ПлКР желудка указывает на наличие участков экстрацеллюлярного ороговения и межклеточных мостиков, что говорит о высокой дифференцированности опухолевых клеток [6, 19].

Железисто-плоскоклеточный (8560/3) гистологический тип РЖ диагностируется в 0,25% случаев эпителиальных ЗНО желудка, поражает преимущественно дистальный отдел желудка, встречается чаще у мужчин, чем у женщин [3]. Морфологическая структура железисто-плоскоклеточного РЖ состоит из железистого и плоскоклеточного эпителия [25].

НДР желудка состоит из клеток, потерявших гистологические характеристики, чье происхождение невозможно установить. НДР желудка обладает высокой летальностью на первом году жизни с момента установления диагноза. В морфологической структуре опухоли в основном определяются разнокалиберные клетки с выраженной анаплазией, многоядерные клетки [14].

В публикации Н.В. Даниловой с соавт. (2020) отмечено, что для НДР желудка более характерен экзофитный рост опухоли или крупное язвенное поражение желудка [3].

Все нейроэндокринные новообразования желудка объединены в единую группу НЭН желудка и могут быть представлены разными гистологическими типами с высокой дифференцировкой эпителиальных клеток (нейроэндокринные опухоли) и низкой дифференцировкой эпителиальных клеток (нейроэндокринный рак) [25].

Таблица 3

Распределение редких гистологических типов ЗНО желудка по клиническим стадиям (n = 66)

| Стадия ЗНО желудка | Всего случаев | Из них | | | |
|--------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| | | ГИСО (n = 27) | НЭН (n = 15) | НДР (n = 14) | ПлКР (n = 10) |
| I | 25 | 14 | 11 | – | – |
| II | 14 | 9 | 1 | 2 | 1 |
| III | 15 | 3 | 1 | 3 | 8 |
| IV | 13 | 1 | 2 | 9 | 1 |

Таблица 4

Распределение редких гистологических типов ЗНО желудка по стадиям распространенности первичной опухоли (Т-критерий первичной опухоли желудка по классификации TNM) (n = 66)

| Т-стадии | Всего случаев | Из них | | | |
|----------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| | | ГИСО (n = 27) | НЭН (n = 15) | НДР (n = 14) | ПлКР (n = 10) |
| T1 | 11 | 2 | 9 | - | - |
| T2 | 16 | 12 | 2 | 2 | - |
| T3 | 21 | 9 | 4 | 3 | 5 |
| T4 | 18 | 4 | - | 9 | 5 |

Анализ гистологической структуры редких ЗНО желудка установил, что ГИСО преимущественно диагностированы с низким риском прогрессирования болезни после хирургического вмешательства (55,5% – в 1,25 раза чаще). Риск прогрессирования ГИСО желудка после хирургического вмешательства у пациентов с резектабельной опухолью вычислялся на основании определения размеров первичной опухоли, митотического индекса и разрыва капсулы опухоли (табл. 5).

Таблица 5

Распределение редких гистологических типов ЗНО желудка по степеням дифференцировки ЗНО желудка (n = 66)

| Степень дифференцировки | Всего случаев | Из них | | | |
|-------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| | | ГИСО (n = 27) | НЭН (n = 15) | НДР (n = 14) | ПлКР (n = 10) |
| G1 | 25 | 15 | 9 | - | 1 |
| G2 | 12 | 5 | 1 | - | 6 |
| G3 | 15 | 7 | 5 | - | 3 |
| G4 | 14 | - | - | 14 | - |

НЭН желудка диагностирована преимущественно с высокой клеточной дифференцировкой опухолей, что соответствует низкой степени злокачественности опухоли grade-1 (G1) (в 60% случаев среди всех НЭН желудка, в 1,8 раз чаще остальных G). Степень злокачественности НЭН желудка установлена на основании подсчета митозов и индекса Ki-67 (белок опухолевой клетки, ответственный за пролиферативную активность, выражается в %).

Во всех случаях НДР желудка клеточная дифференцировка опухоли была утрачена (G4).

ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода диагностирован преимущественно с умеренной клеточной дифференцировкой, что соответствует промежуточной степени злокачественности

В исследовании I.D. Nagtegaal et al. (2020) установлено, что крупноклеточный и мелкоклеточный нейроэндокринный РЖ являются низкодифференцированными, обладают высокой степенью злокачественности G3, имеют мутации в гене TP-53 и RB-1 [23].

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли желудка, преимущественно нефункционирующие, обладают медленным ростом и низкой степенью метастазирования, сопровождаются экспрессией соматостатиновых рецепторов [2].

Смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные опухоли (MiNEN) представляют собой сочетание разных по морфологии эпителиальных опухолей, чаще это аденокарцинома или ПлКР с низкодифференцированным нейроэндокринным раком [10].

Гастробластома встречается крайне редко, в нашем исследовании не обнаружено ни одного случая. Данный гистологический тип ЗНО желудка образован одинаковыми по форме веретеновидными клетками и эпителием, формирующими плотные конгломераты [3, 6]. Патогенез гастробластомы связывают с появлением гена ALAT-1-GL-11 [20].

ГИСО желудка – редкое ЗНО желудка, состоящее из интерстициальных клеток Кахаля [1]. ГИСО желудка образована веретеновидными клетками разной плотности с гиперхромией ядер. Патогенез связан с мутацией в гене KIT и PDGFRA [6].

Применение лучевых методов диагностики редких гистологических типов ЗНО желудка позволило установить, что УЗИ обладало большей чувствительностью и точностью в выявлении инфильтративного роста первичной опухоли редких гистологических типов ЗНО и язвенных дефектов слизистой в зоне поражения, чем КТ (96,4% и 93,9% против 89,3% и 90,9% соответственно).

Установлено, что КТ имела большую чувствительность и точность в выявлении экзогастрального роста первичной опухоли редких гистологических типов ЗНО желудка, чем УЗИ (93,7% и 96,9% против 81,2% и 93,9% соответственно).

Совместное использование лучевых методов диагностики (КТ и УЗИ) повысило их информативность в выявлении редких гистологических типов ЗНО желудка: чувствительность – 95,5%, специфичность – 98,5%, точность – 98,1%.

Редкие гистологические типы злокачественных новообразований желудка вызывают затруднение в их диагностике. Это может быть связано с типом роста первичной опухоли, отсутствием клеточной дифференцировки, крайне редкими гистологическими типами ЗНО желудка, вызывающими трудности диагностики даже у опытных гистологов.

Так, редкий гистологический тип ЗНО желудка неэпителиального происхождения, представленный в данной работе ГИСО, обладает преимущественно экзогастральным типом роста без инвазии в слизистую оболочку. Это обуславливает ложноотрицательные результаты гистологических исследований биопсийного материала, так как при ФГДС ткань берется поверхностно.

Такой редкий гистологический тип ЗНО желудка эпителиального происхождения, как НДР желудка, обладает преимущественно язвенно-инфильтративным типом роста опухоли с наличием детрита и налета фибрина, что может потребовать повторного инвазивного метода диагностики (ФГДС). К тому же гистологическая структура ткани опухоли НДР желудка представлена отсутствием четкой клеточной дифференцировки.

Выводы. Применение современных методов лучевой диагностики (КТ и УЗИ желудка) позволило повысить точность диагностики редких типов ЗНО в зависимости от их гистологической характеристики.

Так, редкие ЗНО желудка неэпителиального происхождения (ГИСО) имели преимущественно экзогастральный тип роста опухоли, который лучше диагностировался при КТ, чем при УЗИ желудка.

Редкие ЗНО желудка эпителиального происхождения (НДР и ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода) имели преимущественно инфильтративно-язвенный и язвенно-инфильтративный рост опухоли, который лучше выявлялся при УЗИ желудка, чем при КТ.

Литература

1. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинические рекомендации / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». М., 2020. 45 с.
2. Гуревич Л.Е. Основные принципы новой классификации нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и гепатопанкреатической системы (ВОЗ, 2019) // Новости клинической цитологии России. 2019. Т. 23, №4. С. 27–35. DOI: 10.24411/1562-4943-2019-10405.
3. Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Классификация эпителиальных опухолей желудка ВОЗ 2019 года, 5-е изд. // Архив патологии. 2020. Т. 4, № 82. С. 58–69. DOI: 10.17116/patol20208204158.
4. Диомидова В.Н. Возможности трансабдоминальной эхографии в диагностике рака желудка // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007. № 2. С. 14–24.
5. Диомидова В.Н. Ультрасонография в диагностике опухолей желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1999. 22 с.
6. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. Руководство для врачей. Прижизненная патологоанатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (Класс XI МКБ-10). М.: Практическая медицина, 2019. 191 с.
7. Лимфома маргинальной зоны: клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Общество онкогематологов. М., 2020. 55 с.
8. Нейроэндокринные опухоли: клинические рекомендации / Российское общество клинической онкологии, Российская ассоциация эндокринологов, Медицинское общество по лечению нейроэндокринных опухолей. М., 2020. 87 с.
9. Первые результаты многоцентрового исследования «РАДИУС» (Ранняя диагностика рака желудка при диспепсии) / Л.Б. Лазебник, Е.А. Лялюкова, И.В. Долгалев и др. // Клиническая гастроэнтерология. 2020. № 5. С. 8–20. DOI: 10.31146/1682-8658-escg-177-5-8-20.
10. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы / Н.Ф. Орел, Е.В. Артамонова, В.А. Горбунова и др. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022. Т. 12, № 3. С. 562–578. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-562-578.
11. Рак желудка. Клинические рекомендации / Н.С. Бесова, А.Е. Калинин, С.Н. Неред и др. // Современная онкология. 2021. Т. 4, № 23. С. 541–571. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201239.
12. Рак желудка: клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. М., 2023. 61 с.
13. Рак пищевода и кардии: клинические рекомендации / Российское общество онкопатологов, Российское общество клинической онкологии, Ассоциация онкологов России. М., 2021. 70 с.
14. Agaimy A., Daum O., Markl B. et al. SWI/SNF complex deficient undifferentiated/rhabdoid carcinomas of the gastrointestinal tract: A series of 13 cases highlighting mutually exclusive loss of SMARCA4 and SMARCA2 and frequent Co-inactivation of SMARCB1 and SMARCA2. *Am J Surg Pathol*, 2016, vol. 40(4), pp. 544–553. DOI: 10.1097/pas.0000000000000554.
15. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J. et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2022, vol. 2. pp. 167–192. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.
16. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J. et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2. 2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, vol. 21(4), pp. 393–422. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0019.
17. Deng W., Jin L., Zhuo H. et al. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *Chem Biol Interact*, 2021, vol. 336(109365), November 10, 2024, Amsterdam. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109365. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279721000016>.

18. Engevik A.C., Kaji I., Goldenring J.R. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev.* 2020, vol. 100(2), pp. 573–602. DOI: 10.1152/physrev.00016.2019.
19. Gao S., Chen D., Huang L. et al. Primary squamous cell carcinoma of the stomach: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, vol. 8(8), pp. 9667–9671.
20. Graham R.P., Nair A.A., Davila J.I. et al. Gastroblastoma harbors a recurrent somatic MALAT1-GLI1 fusion gene. *Mod Pathol*, 2017, vol. 30(10), pp. 1443–1452. DOI: 10.1038/modpathol.2017.68.
21. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*, 2022, vol. 28(12), pp. 1187–1203. DOI: 10.3748/wjg.v28.i12.1187.
22. Mackintosh C.E., Kreef L. Anatomy and radiology of the areae gastricae. *Gut.*, 1977, vol. 18(11), pp. 855–864. DOI: 10.1136/gut.18.11.855.
23. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 2020, vol. 76(2), pp. 182–188. DOI: 10.1111/his.13975.
24. Salem M.E., Puccini A., Xiu J. et al. Comparative Molecular Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Adenocarcinoma, and Gastric Adenocarcinoma. *Oncologist*, 2018, vol. 23(11), pp. 1319–1327. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0143.
25. The WHO Classification of tumours editorial board. Digestive system tumors. WHO classification of tumors vol. 1. 5th ed. Lyon, France, IARC, 2019, 635 p.
26. The WHO Classification of tumours, soft tissue and bone tumours. WHO classification of tumors. 5th ed. Lyon, France, IARC, 2020, 635 p.

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

ЕФИМОВА ОКСАНА АЛЕКСЕЕВНА – врач-рентгенолог, Республиканский клинический онкологический диспансер; старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (oksanalekseevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).

Valentina N. DIOMIDOVA, Oksana A. EFIMOVA

RARE HISTOLOGICAL TYPES OF MALIGNANT GASTRIC NEOPLASMS: FEATURES OF HISTOMORPHOLOGICAL AND VISUAL STRUCTURE

Key words: malignant neoplasms, stomach, histology, morphology, computed tomography, ultrasound diagnostics.

Diagnosing rare histological types of malignant gastric neoplasms causes difficulty due to the nature of tumor growth, the lack of clear cellular differentiation and an extremely rare incidence.

The aim of the study is to increase the accuracy of diagnosing rare types of malignant gastric neoplasms using modern methods of radiation diagnosis, depending on their histological characteristics.

Materials and methods. The authors examined the data of patients with malignant gastric neoplasms of epithelial (N1, n = 385) and non-epithelial origin – gastrointestinal stromal tumor of the stomach (N2, n = 27), who were diagnosed and (or) treated at the BI «Republican Clinical Oncological Dispensary» under the Health Ministry of Chuvashia and the BI «City Clinical Hospital No. 1» under the Health Ministry of Chuvashia in 2022-2023. The control group is N3 (n = 40). A comparative analysis of data obtained by instrumental diagnostic methods (computed tomography, ultrasound) with a histomorphological description was carried out.

Results. Rare histological types of gastric malignancies were identified: gastrointestinal stromal tumor in 6.6% (n = 27), neuroendocrine neoplasias in 3.6% (n = 15), undifferentiated cancer in 3.4% (n = 14), squamous cell carcinoma of the gastric cardia made 2.4% (n = 10). Gastrointestinal stromal tumor, neuroendocrine neoplasias and undifferentiated cancer were predominantly found in the body of the stomach (70.4%, 73.3% and 35.7%, respectively). Squamous cell carcinoma was found exclusively in the gastric cardia, involving the cardioesophageal junction (below the Z-line by 2 cm). Gastrointestinal stromal tumor in 55.5% of cases was diagnosed as having a low risk of the disease progression. Neuroendocrine gastric neoplasias in 60% of cases had a low degree of tumor malignancy, and squamous-cell carcinoma of gastric cardia in 60% of cases had an intermediate degree of malignancy.

In undifferentiated gastric cancer, cellular differentiation of the tumor was lost. A combined use of radiation diagnostic methods increased their informative value in identifying rare histological types of gastric malignancies: sensitivity – 95.5%, specificity – 98.5%, accuracy – 98.1%.

Conclusions. A complex use of radiation examination methods increased the diagnostic accuracy of rare histological types of malignant gastric neoplasms.

References

1. *Gastrointestinal'nye stromal'nye opukholi: klinicheskie rekomendatsii* [Gastrointestinal stromal tumors: clinical recommendations]. Moscow, 2020, 45 p.
2. Gurevich L.E. *Osnovnye printsipy novoi klassifikatsii neuroendokrinnikh opukholei zheludochno-kishechnogo trakta i gepatopankreaticheskoi sistemy (VOZ, 2019 g.)* [Basic principles of the new classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and hepatopancreatic system (WHO, 2019)]. *Novosti klinicheskoi tsitologii* [Russia], 2019, vol. 23, no. 4, pp. 27–35. DOI: 10.24411/1562-4943-2019-10405.
3. Danilova N.V., Oleinikova N.A., Mal'kov P.G. *Klassifikatsiya epitelial'nykh opukholei zheludka VOZ 2019 goda, 5-e izdanie* [Classification of epithelial tumors of the stomach WHO 2019, 5th ed.]. *Arkhiv patologii*, 2020, vol. 4, no. 82, pp. 58–69. DOI: 10.17116/patol20208204158.
4. Diomidova V.N. *Vozmozhnosti transabdominal'noi ekhografii v diagnostike raka zheludka* [Possibilities of transabdominal echography in the diagnosis of gastric cancer]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2007, no. 2, pp. 14–24.
5. Diomidova V.N. *Ul'trasonografiya v diagnostike opukholei zheludka: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Ultrasonography in the diagnosis of gastric tumors: Abstract of Cand. Diss.]. Kazan, 1999. 22 p.
6. Kononov A.V., Mozgovoi S.I., Shimanskaya A.G. *Rukovodstvo dlya vrachei. Prizhiznennaya patologo-anatomicheskaya diagnostika boleznei organov pishchevaritel'noi sistemy (Klass XI MKB-10)* [Manual for doctors. Lifetime pathological and anatomical diagnostics of diseases of the digestive system (Class XI ICD-10)]. Moscow, Prakticheskaya meditsina Publ., 2019, 191 p.
7. *Limfoma marginal'noi zony: klinicheskie rekomendatsii* [Marginal zone lymphoma: clinical recommendations]. Moscow, 2020, 55 p.
8. *Neuroendokrinnye opukholi: klinicheskie rekomendatsii* [Neuroendocrine tumors: clinical recommendations]. Moscow, 2020, 87 p.
9. Lazebnik L.B., Lyalyukova E.A., Dolgalev I.V. et al. *Pervye rezul'taty mnogotsentrovogo isledovaniya «RADIUS» (Rannaya diagnostika raka zheludka pri dispepsii)* [The first results of the multicenter study "RADIUS" (Early diagnosis of gastric cancer in dyspepsia)]. *Klinicheskaya gastroenterologiya*, 2020, no. 5, pp. 8–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-8-20.
10. Orel N.F., Artamonova E.V., Gorbunova V.A. et al. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu neuroendokrinnikh neoplazii zheludochno-kishechnogo trakta i podzheludochnoi zhelezy* [Practical recommendations for the drug treatment of neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract and pancreas]. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 562–578. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-562-578.
11. Besova N.S., Kalinin A.E., Nered S.N. et al. *Rak zheludka. Klinicheskie rekomendatsii* [Stomach cancer. Clinical recommendations]. *Soremennaya onkologiya*, 2021, vol. 4, no. 23, pp. 541–571. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201239.
12. *Rak zheludka: klinicheskie rekomendatsii* [Stomach cancer: clinical recommendations]. Moscow, 2023, 61 p.
13. *Rak pishchevoda i kardii: klinicheskie rekomendatsii* [Cancer of the esophagus and cardia: clinical recommendations]. Moscow, 2021, 70 p.
14. Agaimy A., Daum O., Markl B. et al. *SWI/SNF complex deficient undifferentiated/rhabdoid carcinomas of the gastrointestinal tract: A series of 13 cases highlighting mutually exclusive loss of SMARCA4 and SMARCA2 and frequent Co-inactivation of SMARCB1 and SMARCA2*. *Am J Surg Pathol*, 2016, vol. 40(4), pp. 544–553. DOI: 10.1097/pas.0000000000000554.
15. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J. et al. *Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2022, vol. 2, pp. 167–192. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.
16. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., et al. *Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2. 2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, vol. 21(4), pp. 393–422. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0019.
17. Deng W., Jin L., Zhuo H. et al. *Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis*. *Chem Biol Interact*, 2021, vol. 336(109365), November 10, 2024, Amsterdam. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109365. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279721000016>.
18. Engevik A.C., Kaji I., Goldenring J.R. *The Physiology of the Gastric Parietal Cell*. *Physiol Rev*. 2020, vol. 100(2), pp. 573–602. DOI: 10.1152/physrev.00016.2019.
19. Gao S., Chen D., Huang L. et al. *Primary squamous cell carcinoma of the stomach: a case report and literature review*. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, vol. 8(8), pp. 9667–9671.

20. Graham R.P., Nair A.A., Davila J.I. et al. Gastroblastoma harbors a recurrent somatic MALAT1-GLI1 fusion gene. *Mod Pathol*, 2017, vol. 30(10), pp. 1443–1452. DOI: 10.1038/modpathol.2017.68.
21. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*, 2022, vol. 28(12), pp. 1187–1203. DOI: 10.3748/wjg.v28.i12.1187.
22. Mackintosh C.E., Kreef L. Anatomy and radiology of the areae gastricae. *Gut*. 1977, vol. 18(11), pp. 855–864. DOI: 10.1136/gut.18.11.855.
23. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 2020, vol. 76(2), pp. 182–188. DOI: 10.1111/his.13975.
24. Salem M.E., Puccini A., Xiu J. et al. Comparative Molecular Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Adenocarcinoma, and Gastric Adenocarcinoma. *Oncologist*, 2018, vol. 23(11), pp. 1319–1327. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0143.
25. The WHO Classification of tumours editorial board. Digestive system tumors. WHO classification of tumors vol. 1. 5th ed. Lyon, France, IARC, 2019, 635 p.
26. The WHO Classification of tumours, soft tissue and bone tumours. WHO classification of tumors. 5th ed. Lyon, France, IARC, 2020, 635 p.

VALENTINA N. DIOMIDOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital № 1, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

OKSANA A. EFIMOVA – Radiologist, Republican Oncology Dispensary; Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (oksanalekseevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).

Формат цитирования: Диомидова В.Н., Ефимова О.А. Редкие гистологические типы злокачественных новообразований желудка: особенности гистоморфологической и визуальной структуры [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2024. № 4. С. 1–13. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/4/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-1-13.