

Słowa kluczowe: *rak wczesny żołądka • czynniki prognostyczne i predykcyjne • leczenie endoskopowe*

STRESZCZENIE

Rak gruczołowy jest najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka i stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów złośliwych tego narządu. Jest też, mimo tendencji spadkowej liczby zachorowań, na piątym miejscu pod względem występowania nowotworów złośliwych na świecie i trzecim pod względem umieralności. Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka żołądka (7 miejsce u mężczyzn i 12 miejsce u kobiet). W roku 2016 według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wykryto 5396 nowych przypadków tego nowotworu. Pod względem umieralności, wg danych KRN z 2016 roku, rak żołądka jest czwartą u mężczyzn i szóstą u kobiet przyczyną zgonu. Leczenie chirurgiczne od wielu lat stanowi podstawową metodę terapii raka żołądka. Najczęściej wykonywana jest całkowita lub częściowa gastrektomia z limfadenektomią D2. Złe rokowanie chorych z rakiem żołądka wynika z dużego zaawansowania tego nowotworu w momencie jego wykrycia. Znaczny odsetek chorych na etapie rozpoznania nie może być leczonych chirurgicznie z intencją wyleczenia. Na podstawie klinicznego stopnia zaawansowania (cTNM) pacjenci kwalifikowani są jako paliatywni i otrzymują adjuwantową chemio- i/lub radioterapię. Najlepszą drogą poprawy przeżycia chorych na raka żołądka jest więc wczesna diagnostyka zmian przedrakowych i raka we wczesnej postaci. Pięcioletnie przeżycie chorych w stopniu zaawansowania pT1 (AJCC/UICC) wynosi 83-97%, podczas gdy w przypadkach zaawansowanych znacznie spada i wynosi około 25%. Brak badań przesiewowych w wymienionym nowotworze powinien przełożyć się na objęcie chorych w grupie z ryzykiem rozwoju raka żołądka regularnymi okresowymi badaniami endoskopowymi z pobraniem biopsji do badania patomorfologicznego. Z drugiej zaś strony, w przypadkach neoplazji śródnabłonkowej dużego stopnia lub raka wczesnego lepszą selekcją chorych do endoskopowego śluzówkowego lub podśluzówkowego wycięcia zmiany. Uwaga badaczy w ostatnich latach skierowana jest na lepsze poznanie morfologiczno-molekularnych czynników ryzyka rozwoju raka żołądka, pozwalających na jego wczesne wykrycie i skuteczne leczenie operacyjne z intencją wyleczenia.

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była analiza czynników prognostycznych i potencjalnie predykcyjnych w raku wczesnym żołądka. Badano zależności między stanem przedrakowym a rakiem wczesnym żołądka, cechami makroskopowymi i mikroskopowymi raka żołądka a immunohistochemicznymi czynnikami adhezji komórek nowotworowych (E-kadheryna, beta-katenina), markerami supresorowej (TP53) i mutatorowej (MSH2) karcinogenezy.

Materiał i metody

Materiał badawczy stanowiło 104 chorych na raka żołądka (50 z rakiem wczesnym i 54 z rakiem zaawansowanym) leczonych chirurgicznie w Klinice Górnego Odcinka Układu Pokarmowego Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Curie-Skłodowskiej w Warszawie w latach 1999-2005. Wszyscy chorzy, z uwagi na klinicznie ocenioną resekcyjność guzów nowotworowych na podstawie badań obrazowych (cTNM), zostali zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego z intencją wyleczenia. W 103 przypadkach materiał histopatologiczny stanowił preparat pooperacyjny, w 1 przypadku błona śluzowa usunięta w trakcie endoskopii. Każdy przypadek opracowano w jednolity sposób według zasad obowiązujących w Zakładzie Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej Centrum Onkologii. Materiał operacyjny utrwalono w 10% zbuforowanej formalinie. Reprezentatywne wycinki z guza i otaczającej błony śluzowej zatopiono w parafinie. Następnie krojono je na 4µm skrawki, które barwiono hematoksyliną i eozyną. Badania immunohistochemiczne (IHC) przeprowadzono z wykorzystaniem panelu monoklonalnych przeciwciał (firmy DAKO

i Ventana). Odczyny IHC kwalifikowano według przyjętych kryteriów.

Wyniki

Rak wczesny żołądka rozpoznawany był u mężczyzn 10 lat wcześniej niż rak zaawansowany, natomiast u kobiet nie stwierdzono różnic w wieku występowania raka wczesnego i zaawansowanego. W raku wczesnym 42% przypadków stanowił rak śluzówkowy, w którym dominował gruczolakorak wysokozróżnicowany. W raku podśluzówkowym, podobnie jak w raku zaawansowanym, częściej rozpoznawano raka niskozróżnicowanego. Najczęstszym typem makroskopowym w raku wczesnym był typ z owrzodzeniem, 0-IIc (58%), który łącznie z typem 0-III stanowił 70%. Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono w 10% raka wczesnego i około 67% raka zaawansowanego. Istotnie statystycznie różnice ($p=0,01362$) stwierdzono między brakiem immunohistochemicznej ekspresji jądrowej TP53 w raku śluzówkowym (TP53-) a jej obecnością w raku podśluzówkowym (TP53+). Ekspresja immunohistochemiczna TP53 występowała w mniejszej liczbie przypadków wraz ze zwiększaniem się stopnia zaawansowania, w pT2 wystąpiła w 15 (28%) przypadkach, pT3 w 3 (5%) przypadkach, pT4 w 1 (2%) przypadku. W tym przypadku badanie IHC może nie odzwierciedlać zaburzeń molekularnych. Można przypuszczać, że doszło do mutacji typu *null*, które są immunohistochemicznie ujemne, w przeciwieństwie do najczęstszych mutacji typu *missence*. Stwierdzono istotnie statystycznie różnice w ekspresji MSH2 ($p=0,045$) między typem makroskopowym bez owrzodzenia (0-I, 0-IIa,b) i rakiem wysokozróżnicowanym (G1, G2) z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI) a typem makroskopowym z owrzodzeniem (0-IIc, 0-III) i rakiem niskozróżnicowanym (G3, ze słabą kohezją komórek, śluzowokomórkowy) i stabilnym (MSS). Wykryto istotnie statystycznie różnice w ekspresji MSH2 ($p=0,035$) między rakiem wczesnym z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI) a rakiem zaawansowanym i stabilnym (MSS). Z powodu małej ilości danych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między lokalizacją ekspresji E-kadheryny (błonowa vs cytoplazmatyczna) w zależności od typu makroskopowego raka wczesnego oraz przerzutów, jednak istnieją przypuszczenia, że lokalizacja ekspresji może być w tych grupach różna ($p=0,109$).

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników i analizy statystycznej wyłoniono dwa modele raka wczesnego żołądka. Model I charakteryzował się: a. typem makroskopowym bez owrzodzenia (0-I, 0-IIa,b), b. typem histopatologicznym wysokozróżnicowanym (G1, G2), c. naciekaniem ograniczonym do błony śluzowej (rak śluzówkowy), d. odczynami immunohistochemicznymi jak TP53 (-), MSH2 (-) czyli z utratą IHC ekspresji co odpowiada rakom z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI). Model II charakteryzował się a. typem makroskopowym z owrzodzeniem (0-IIc, 0-III), b. typem histopatologicznym niskozróżnicowanym (G3, ze słabą kohezją komórek, śluzowokomórkowy), c. naciekaniem błony podśluzówkowej (rak podśluzówkowy) oraz immunohistochemiczną ekspresją TP53 (+) i MSH2 (+), czyli brakiem utraty ekspresji, co odpowiada rakom stabilnym (MSS). Analiza wyników wykazała, iż cechy makroskopowe, mikroskopowe i immunohistochemiczne raka wczesnego śluzówkowego różnią się w statystycznie istotny sposób od raka podśluzówkowego i zaawansowanego. Uzyskane wyniki upoważniają do zaproponowania leczenia endoskopowego, wycięcia śluzówkowego lub podśluzówkowego, dysplazji dużego stopnia i wybranych przypadków raka wczesnego (model I) w odróżnieniu od raka podśluzówkowego i zaawansowanego, dla których metodą z wyboru powinno być leczenie chirurgiczne. Ostateczna decyzja co do wyboru metody terapii, zabiegu endoskopowego czy operacji, nie może opierać się wyłącznie na badaniu patomorfologicznym. Powinna być ona podjęta po łącznej analizie badania patomorfologicznego z obrazem endoskopowymi badaniami obrazowymi pozwalających ocenić kliniczny stopień zaawansowania (cTNM) nowotworu.

