

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»

Р.И. Расулов, В.В. Дворниченко, Ю.К. Батороев

**РАК ЖЕЛУДКА:
ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ
В СВЕТЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Практическое пособие

Иркутск
ИГМАПО
2016

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»

Р.И. Расулов, В.В. Дворниченко, Ю.К. Батороев

**РАК ЖЕЛУДКА:
ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ
В СВЕТЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Практическое пособие

Иркутск
ИГМАПО
2016

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Этиологические факторы и предопухолевые заболевания	6
Патогенез	10
Определение, классификации, стадирование	20
Обследование больных	26
Выбор метода лечения с учетом стадии заболевания. Прогности- ческие группы	29
Рекомендации по лечению больных	29
Динамическое наблюдение	40
Прогноз	40
Список использованной литературы	42

УДК 616.33-006.6

ББК 55.694.33

P24

Утверждено методическим советом ГБОУ ДПО ИГМАПО 11.02.2016 г.

Рецензенты:

В.Г. Лалетин – д-р мед. наук профессор кафедры онкологии
и лучевой терапии ГБОУ ВПО ИГМУ;

А.В. Белоногов – д-р мед. наук профессор кафедры
хирургии ГБОУ ДПО ИГМАПО

Расулов, Р.И.

P24

Рак желудка: лечебно-диагностический алгоритм в свете клинических рекомендаций: практич. пособие / Р.И. Расулов, В.В. Дворниченко, Ю.К. Батороев. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2016. – 44 с.

Содержит сведения по этиологии, морфологии, клинике, ранней диагностике рака желудка. Представлены критерии злокачественности и прогноз заболевания. Особое внимание уделено комплексному и комбинированному лечению рака желудка.

Предназначено для ординаторов и врачей, обучающихся в системе дополнительного профессионального образования по специальностям «онкология», «хирургия».

УДК 616.33-006.6

ББК 55.694.33

© Расулов Р.И., Дворниченко В.В., Батороев Ю.К., 2016

© ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2016

© ГБОУ ВПО ИГМУ, 2016

© ГБУЗ ООД, 2016

Введение

Рак желудка по заболеваемости и смертности занимает одно из первых мест среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Анализ динамики обычных и стандартизованных показателей по России позволяет отметить некоторое снижение заболеваемости раком желудка как среди мужчин, так и среди женщин. Аналогичная ситуация отмечается и при изучении показателей смертности. Снижение показателей смертности для мужчин составило 21,2 %, а для женщин – 29 %. Мировые данные показывают наиболее высокую заболеваемость раком желудка в Японии и наиболее низкую – в США.

Высокая заболеваемость раком желудка человека и редкость спонтанного рака желудка у животных приводят к мысли, что развитие заболевания связано с особенностями быта и питания человека. В этом отношении имеют значение характер пищи, способ ее приготовления, температура, режим питания. Определенная роль отводится вредным привычкам – курению табака и употреблению алкоголя, особенно в его чистом виде (спирт).

Японские исследователи подвергли анализу данные о 1 017 больных, страдающих раком желудка (первая группа), и 586 больных с неопухолевыми заболеваниями желудка (вторая группа). Оказалось, что 35,4 % больных первой группы и 35,8 % больных второй группы постоянно употребляли алкоголь. Относительно курения табака получены следующие данные: в первой группе курили 53,6 %, во второй – 48,9 %. Эти данные позволяют считать, что употребление алкоголя и табака не способствует повышению частоты рака желудка у японцев.

Все страны по частоте заболеваемости раком желудка распределены на четыре группы:

- 1) страны с наиболее высокой заболеваемостью (Япония, Финляндия, Исландия);
- 2) страны с высокой заболеваемостью (Коста-Рика, Швейцария, Дания);
- 3) страны с низкой заболеваемостью (Парагвай, Таиланд, США);
- 4) страны с самой низкой заболеваемостью (Индонезия, Нигерия).

Таким образом, по частоте рака желудка Япония и Финляндия стоят близко друг к другу, в то время как по образу жизни и привычкам они совершенно различны. То же можно сказать о странах с низкой заболеваемостью. Поэтому объяснить разницу в заболеваемости раком желудка разницей образа жизни и питания пока невозможно.

За последние годы повсеместно отмечается снижение заболеваемости раком желудка. Это следует объяснить улучшающимися условиями питания. Снижение заболеваемости прежде всего выявилось в странах, которые оказались в стороне от исторических потрясений и поэтому на протяже-

Список сокращений

ГЭ	гастроэктомия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДРЖ	рак желудка диффузного типа
ДСРЖ	дистальная субтотальная резекция желудка
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗНО	злокачественные новообразования
КРЖ	рак желудка кишечного типа
КРР	колоректальный рак
КТ	компьютерная томография
ЛУ	лимфатические узлы
ПСРЖ	проксимальная субтотальная резекция желудка
РНК	рибонуклеиновая кислота
СОЖ	слизистая оболочка желудка
ЛУ	лимфатические узлы
УЗИ	ультразвуковое исследование
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
ЭГДС	эндоскопическое исследование
ЭКГ	электрокардиография
ЭЦМ	экстрацеллюлярный матрикс

зараженных микотоксинами, и, наоборот, недостаточное потребление свежих овощей и фруктов, микроэлементов и витаминов, в частности витаминов А, Е и С.

В последние годы особое значение в канцерогенезе отводят некоторым химическим веществам. Наиболее активными из них являются N-нитрозосоединения. Экспериментально доказано, что добавление в пищу нитрозосоединений в 90 % наблюдений вызывают у лабораторных мышей развитие рака желудка. N-нитрозосоединения не только содержатся в промышленных продуктах, но и образуются в результате естественного формирования в окружающей среде. Они могут продуцироваться почвенными бактериями, бактериями зелёных растений и бактериями желудочно-кишечного тракта (*E. Coli*, *Proteus vilgaris* и др.). Синтез в желудке человека канцерогенных соединений, поступающих с пищей и водой, может происходить как в кислой, так и в слабокислой, и нейтральной среде.

В настоящее время всё больше внимания уделяют влиянию *Helicobacter pylori* на возникновение рака желудка. Это обусловлено сообщениями отечественных и зарубежных исследователей, которые отмечают увеличение уровня заболеваемости у лиц, инфицированных данным микроорганизмом.

На основании изучения разнообразных эпидемиологических данных Р. Correa (1975) была сформулирована патогенетическая модель рака желудка (рис. 1). Суть её состоит в том, что в течение значительного промежутка времени избыточное потребление соли и других раздражающих слизистую оболочку средовых пищевых факторов приводит к разрушению защитного слизистого барьера, острому воспалению, некрозу, повторяющейся регенерации слизистой оболочки. Этому же может способствовать рефлюкс дуоденального содержимого в желудок. Также могут иметь место аутоиммунные процессы с повреждением главных и обкладочных клеток. Повторяющиеся воздействия этих факторов наряду с поступлением и синтезом нитросоединений приводят к формированию хронического гастрита с неравномерной атрофией специализированных желез. В подавляющем большинстве эти изменения не сопровождаются клиническим проявлением заболевания. Помимо атрофических изменений желез, появляется кишечная метаплазия, которую можно рассматривать как неспецифическую приспособительную или регенераторную реакцию эпителия. Появление этих изменений может приводить к снижению желудочной секреции: сначала кислотопродукции, затем пепсина. Появляются очаги неравномерной гиперплазии эпителия как метаплазированного, так и неметаплазированного. Недостаточное поступление в организм веществ, снижающих эффективность реакции нитрозирования аминсоединений, особенно витаминов С, А и Е, а также иммунодепрессия в этих условиях обеспечивают канцерогенное воздействие нитросоедине-

нии нескольких поколений не переживали лишений, не испытывали голода и т.п. Снижение заболеваемости раком желудка идет параллельно снижению заболеваемости хроническими желудочными заболеваниями и росту заболеваемости хроническими болезнями и раком.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Динамика эпидемиологических исследований, проводимых в различных странах мира, позволяет сделать вывод о полиэтиологичности рака желудка, развитие которого определяет целый ряд внешних и внутренних модифицирующих факторов.

К этиологическим факторам, вызывающим рак желудка, относят многообразную группу веществ, физических или химических соединений, называемых канцерогенами, среди которых выделяют канцерогены экзогенные и эндогенные. Установлено, что абсолютных канцерогенов не существует.

Учитывая уровень заболеваемости в разных регионах, широко обсуждают проблемы о взаимосвязи диеты, особенностей почвы, воды, образа жизни, производственной деятельности людей и риска развития рака желудка.

Установлено, что в регионах с кислой, богатой органическими веществами почвой отмечают увеличение показателей заболеваемости. К этиологическим факторам, оказывающим воздействие на возникновение рака желудка в промышленной сфере, относят производство резины, асбеста, винилхлорида, минеральных масел, хрома и его производных и т.д. Окончательно не изучено влияние ионизирующего излучения на развитие рака желудка, однако высокий уровень радиационного фона и содержание радионуклидов в пище и воде считают факторами риска.

Поскольку слизистая оболочка желудка постоянно подвергается контакту с пищей, значительное место в гипотезе об этиологии рака желудка отводят алиментарному фактору, злоупотреблению алкоголем и курению.

Существует предположение, что пища может играть роль канцерогена в различных вариантах:

- 1) быть канцерогеном;
- 2) быть растворителем канцерогенов;
- 3) содержать предшественники канцерогенов;
- 4) превращаться в канцерогены в процессе обработки;
- 5) содержать компоненты, потенцирующие действие канцерогенов;
- 6) недостаточно ингибировать канцерогены.

В популяциях с высоким риском возникновения рака желудка отмечено чрезмерное потребление солёной, жареной, консервированной, маринованной, насыщенной пряностями пищей, а также употребление продуктов,

Предраковое состояние – понятие клиническое и характеризуется теми заболеваниями желудка, которые наиболее часто предшествуют развитию рака (хронические гастриты, полипы желудка, оставшаяся часть желудка после дистальных резекций и др.).

Предраковое изменение – это сумма морфологических признаков, называемых дисплазией, предшествующих и сопутствующих раку (например, дисплазия различной степени).

Каждое из предраковых состояний (предраковых заболеваний) характеризуется определённым вариантом дисплазии или их сочетанием, в то же время морфологические варианты начального рака желудка тесно связаны с характером предраковых заболеваний и диспластических изменений. Знание структуры предраковых заболеваний и особенностей предраковых диспластических изменений позволит правильно формировать группы риска и улучшить раннюю диагностику рака желудка.

В большинстве случаев слабая и умеренная дисплазия подвергается обратному развитию или остается стабильной, хотя имеется несомненная возможность её трансформации в рак. Тяжелая дисплазия также способна подвергаться обратному развитию, однако вероятность её озлокачествления достаточно велика и может достигать до 75 %.

По данным исследователей, кислотность для возникновения рака не имеет самостоятельного значения: среди заболевших раком желудка гипоацидность отмечена у 20,2 %, анацидность – у 43,4 %, нормаацидность – у 18,2 %, гиперацидность – у 18,2 %. Следует отметить, что у 60 % больных начальным раком желудка в анамнезе были отмечены хронические заболевания. Ведущими среди них являются хронический гастрит (76,7 %), язвенная болезнь 12-перстной кишки (12,4 %), язвенная болезнь желудка (7 %), оперированный желудок (3,1 %) и полипы (0,8 %).

Таким образом, наибольшее значение для развития рака желудка имеет атрофический анацидный гастрит, очаги гиперплазии на поверхности слизистой оболочки расцениваются как очаги предрака.

Предраковый характер носит и болезнь Менетрие (опухоль симулирующий гастрит). При гистологическом исследовании во всех случаях обнаруживаются признаки гиперпластического гастрита с пролиферацией и кишечной метаплазией железистого эпителия. При этой болезни обычно рекомендуется динамическое эндоскопическое исследование с обязательной биопсией слизистой оболочки и гистологическим исследованием биопсийного материала.

Язвенная болезнь желудка является распространенным заболеванием. Вопрос о злокачественной трансформации язв желудка остается предметом постоянных дискуссий. Замечено, что вероятность малигнизации язвы желудка зависит от её локализации и размеров. Так, например, считается, что язвы большой кривизны, хотя и встречаются крайне редко,

ний, появление и постепенное нарастание атипических реакций с переходом в преинвазивный и далее – инвазивный рак.



Рис. 1. Патогенетическая модель рака желудка Р. Correa (1975)

Трудность решения вопроса об источниках развития рака желудка обусловлена тем, что крайне сложно проследить на одной и той же опухоли этапы её роста и развития. Каждой опухоли предшествуют определённые патологические изменения, развивающиеся в течение длительного периода времени.

Совещание экспертов ВОЗ признало, что с морфологической точки зрения, предрак существует, причём следует различать *предраковые состояния и предраковые изменения*.

клетки, изменению ответной реакции организма на воздействие факторов окружающей среды, что и определяет нарушения клеточного цикла, дифференцировки клеток, процессов репарации ДНК и апоптоза и ведет к развитию рака желудка.

Генетические аспекты желудочного канцерогенеза. При раке желудка выявляются три фенотипа геномной нестабильности – хромосомная и микросателлитная нестабильность, которые могут сосуществовать, и метилирование ДНК. Хромосомная нестабильность – наиболее распространенный тип геномной нестабильности в солидных опухолях (частота хромосомных aberrаций при раке желудка достигает 84 %), который характеризуется грубыми хромосомными аномалиями с изменением содержания ДНК за счет потери или приобретения целых хромосом (анеуплоидия) или изменения только части хромосом вследствие транслокации, амплификации или делеции (утрата гетерозиготности), ведущих к активации онкогенов или инактивации генов-онкосупрессоров, генов, отвечающих за репарацию ДНК или развитие апоптоза.

При раке желудка самая высокая частота потери гетерозиготности отмечается в хромосомах 17p (вовлечение гена TP53), 18q (гены DCC, APC4, SMAD2), 5q (гены APC, MCC), а также 1p, 2q, 3p, 4p, 5q, 6p и других. Потеря гетерозиготности TP53 может относиться к ранним событиям в желудочном канцерогенезе, так как отмечена ее значительная корреляция с предопухолевыми изменениями (дисплазией) в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Статус P53 связан с онкосупрессором p21, ингибирующим репликацию ДНК.

При раке желудка кишечного типа (КРЖ) чаще наблюдается увеличение числа копий генов в хромосомах 8q, 17q и 20q, при раке желудка диффузного типа (ДРЖ) – 12q и 13q.

Каждый гистологический тип и отдельный случай рака желудка характеризуется уникальными проявлениями хромосомной нестабильности, что во многом зависит от географии проживания, возраста пациентов (у пожилых отсутствуют хромосомные aberrации, выявляемые у молодых) и отражает результат взаимодействия генов и факторов среды в генезе заболевания, а также определяет его клинические особенности.

Появление гибридных генов при транслокации больше известно в гематологии (например, филадельфийская хромосома при хроническом миелолейкозе) и значительно меньше – при солидных опухолях. При раке желудка вследствие инверсии образуется гибридный ген SLC1A2-CD44, белок которого, вероятно, вызывает отклонения в метаболических путях клетки и изменения ее дифференцировки. Открыт также новый гибридный белок с участием гена ROS1 (SLC34A2-ROS1), в норме кодирующего трансмембранный рецептор тирозинкиназы. Последний вариант хромосомной нестабильности обнаруживается менее чем у 1 % пациентов, но

малигнизируются в 100 %. При диаметре язвы более 2 см опасность малигнизации значительно возрастает. Тем не менее, японскими авторами было показано, что язва желудка в целом малигнизируется менее чем в 1 % наблюдений.

К предопухоловой патологии желудка следует относить и полипы желудка, особенно группу аденоматозных образований, где возможность малигнизации составляет 50–70 %.

Таким образом, под диспансерным наблюдением должны находиться лица, составляющие группу повышенного онкологического риска:

- с хроническими атрофическими гипоацидными гастритами;
- с хроническими гастритами с субтотальным или тотальным поражением желудка;
- с крупными хроническими язвами желудка, особенно на фоне атрофического гастрита;
- с полипами на широком основании и полипозами желудка;
- перенесшие более 10 лет назад резекцию желудка, независимо от причин, её вызвавших.

В качестве критерия риска возникновения рака желудка рассматриваются предраковые изменения слизистой оболочки желудка, обозначаемые термином «дисплазия». Это понятие включает в себя клеточную атипию, нарушение дифференцировки и структуры слизистой оболочки. Дисплазия является динамическим процессом, возможны её прогрессирование и регрессия вплоть до исчезновения.

Диагностирование предракового заболевания во всех случаях должно явиться поводом для поиска предраковых изменений эпителия. Лишь обнаружение последних, особенно тяжелой дисплазии, свидетельствует о действительно повышенном риске возникновения рака желудка и должно служить основанием для формирования группы риска среди страдающих хроническими заболеваниями и нуждающихся в тщательном диспансерном наблюдении.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез рака желудка характеризуется как многоступенчатый и гетерогенный процесс с широким спектром генетических изменений – генных (функциональные однонуклеотидные полиморфизмы, определяющие генетическую предрасположенность к заболеванию), геномных (изменение числа хромосом, или анеуплоидия) и хромосомных мутаций (изменение структуры хромосом), а также эпигеномного ремоделирования хромосом (метилирование ДНК, модификация гистонов, изменение микроРНК-профиля), ведущих к нарушению регуляции важнейших сигнальных путей

ности, MLH1 или MSH2, индуцирует развитие MSI-фенотипа, что приводит к дополнительным мутациям или нарастанию генетической нестабильности и развитию опухоли. В случаях с высоким уровнем MSI, который больше характерен для КРЖ, мутациям подвергается одновременно множество генов-мишеней, отвечающих за клеточный цикл и апоптоз – TGF β RII, IGFIIR, TCF4, RIZ, BAX, CASPASE5, FAS, BCL10, APAF1 и др.

Эпигеномные изменения в патогенезе рака желудка имеют огромное значение и уже достаточно хорошо изучены. Эпигенетическую нестабильность генома связывают с метилированием ДНК, модификацией гистонов и изменением профиля микроРНК.

Метилирование ДНК рассматривается как третий фенотип геномной нестабильности и представляет собой процесс модификации молекулы ДНК без изменения нуклеотидных последовательностей, обусловленный присоединением метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца. В основе метилирования лежит повышение активности ДНКметилтрансфераз – DNMT1, DNMT3a или DNMT3b. Метилирование CpGдинуклеотида встречается часто, но за пределами промоторных участков и не влияет на транскрипцию промоторных генов, поэтому его делят на физиологическое (возраст-зависимое, или тип А; такому метилированию могут подвергаться гены ER α , N33, MXOD, а также гены APC, E-кадгерина, DAP-киназы в нормальной слизистой оболочке желудка и толстой кишки) и патологическое (опухоль-ассоциированное, или тип С). В зависимости от количества подвергшихся метилированию генов (может происходить параллельное гиперметилирование нескольких генов) его также различают по степеням.

Метилирование влияет на процессы регуляции экспрессии генов и поддержание стабильности генома. В желудочном канцерогенезе метилирование ДНК – один из важных механизмов инактивации генов-супрессоров – TGF β R1, TIMP-3, Rb, p15, p16, COX-2, APC, CDH1, DKK3, PTEN, MGMT, TFP12, CACNA2D3, что обуславливает нарушение различных сигнальных клеточных путей, в частности, p16INK4A/Rb/CDK4; APC/катенин/E-кадгерин. Особое значение имеет метилирование гена MLH1 (отвечающего за репарацию ДНК), ассоциирующееся с высоким уровнем микросателлитной нестабильности.

Большое клиническое значение может иметь установление профиля метилирования при предопухолевых изменениях в СОЖ. Исследование ряда генов (APC, COX-2, DAP-киназа, E-кадгерин, GSTP1, hMLH1, MGMT, p16, p14, RASSF1A, THBS1, TIMB3) в образцах СОЖ при хроническом гастрите, кишечной метаплазии, аденоме и раке желудка показало, что метилирование генов GSTP1, RASSF1A имело место только при раке желудка, частота метилирования всех остальных генов при раке желудка была выше, но с наибольшей частотой при раке желудка метилированию

имеет большое значение для правильной терапевтической тактики – при его лечении могут использоваться низкомолекулярные ингибиторы киназы.

Примером хромосомной нестабильности при раке желудка является также амплификация гена HER2 (HER2/neu или C-erbB-2) – представителя семейства гомологичных трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста, обладающих тирозинкиназной активностью. Частота этой мутации при раке желудка достигает 20 %. В большинстве работ избыточная мембранная экспрессия c-erbB-2 обнаруживается при КРЖ и ассоциируется с плохим прогнозом, определение экспрессии c-erbB-2 имеет значение для назначения моноклональных антител (трастузумаб), блокирующих эти рецепторы.

К количественным и структурным изменениям хромосом могут приводить дисфункция теломер, дефекты сегрегации хромосом, нарушения регуляции клеточного цикла и репарации ДНК в checkpoint, а также влияние факторов среды (*Helicobacter* (H.) pylori-инфекция, курение, нитраты) при наличии генетической предрасположенности.

Тонкие механизмы появления хромосомной нестабильности в значительной степени неизвестны, предположительно – это aberrантная экспрессия, мутации и/или полиморфизмы митотических генов. При раке желудка часто выявляется амплификация и сверхэкспрессия аутокиназа A (AURKA, локализация – 20q13) – киназы, регулирующей клеточный цикл и, вероятно, участвующей в формировании микротрубочек и/или стабилизации полюса веретена и обеспечивающей равное разделение хромосом между дочерними клетками. Избыточная экспрессия AURKA приводит к неполному цитокинезу, образованию многоядерных и многополюсных веретен деления, а также к значительному увеличению уровня микроРНК, прямому воздействию на β -катенин/TCF транскрипционный комплекс (циклин D1, c-MYC, c-MYC-связывающий белок, CLDN1, FGF18, VEGF). При раке желудка также обнаружена сверхэкспрессия других важных регуляторов клеточного цикла – CCNB1, CCNE1, PTTG1 и PLK, которая ассоциируется с плохим прогнозом.

Микросателлитная нестабильность (MSI) рассматривается как второй фенотип геномной нестабильности и обнаруживается в 25–50 % случаев sporадического рака желудка. Микросателлиты – участки ДНК из коротких повторов длиной от 1 до 6 пар нуклеотидов – разбросаны по всему геному и характеризуются индивидуальной вариабельностью вследствие происходящих в этих локусах мутаций. У пациентов с фенотипом MSI определяется высокая частота ошибок репликации (replication errors) в результате вставок/делеции нуклеотидов в микросателлитных повторах, которые возникают вследствие дефектов системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR). Инактивация или дефицит одного или нескольких генов MMR (вследствие мутаций или эпигенетических изменений), в част-

проводятся исследования по применению ферментовингибиторов, в частности, направленных на подавление функции метилтрансфераз. Теоретически ферменты-ингибиторы должны подавлять рост опухолевых клеток, индуцировать их дифференцировку и апоптоз.

Новым эпигенетическим влиянием в патогенезе рака желудка и других злокачественных новообразований (ЗНО) стало открытие микроРНК.

МикроРНК – это короткие (менее 24 нуклеотидов в длину) устойчивые некодируемые РНК-сегменты, оказывающие глубокий физиологический эффект путем регулирования экспрессии генов-мишеней. МикроРНК могут действовать через ингибирование трансляции, а также изменять статус метилирования генов. Нарушение микроРНК-профиля влияет на экспрессию онкогенов и генов-супрессоров как положительно, так и отрицательно. В настоящее время выявлено более 900 микроРНК, предполагается, что ими регулируется до 30 % генов в геноме человека.

Главная черта злокачественного роста – увеличение клеточной пролиферации. Ускорение клеточного цикла требует активации циклин-зависимых киназ (CDKs) и транскрипции генов соответствующей фазы цикла. Помимо циклинов, деятельность CDKs регулируется целым классом молекул, известных как ингибиторы CDKs – это семейство белков p16 (p15, p16, p18, p19) и p21 (p21, p27, p28, p57). TGF β (трансформирующий фактор роста бета) также влияет на клеточный цикл через усиление регулирующего влияния p21 и подавление транскрипции. TGF β сигнальный путь индуцирует также RUNX3, который взаимодействует с FoxO3a/ FKHRL1, активирует проапоптотический белок Bim и индуцирует апоптоз клеток. Активация кластеров микроРНК miR-106b и miR-93 при раке желудка подавляет эффекты TGF β – экспрессию p21 и TGF β -индуцированный апоптоз. Вместе с тем, известны miR-15b, miR-16, miR-34 и miR-181b, подавляющие антиапоптотический белок Bcl2 и позитивно регулирующие апоптоз. При раке желудка отмечается также эпигенетическое молчание микроРНК-129-2, регулирующей апоптоз, вероятно, за счет изменения соотношения проапоптотических и антиапоптотических членов семейства Bcl2, восстановление экспрессии микроРНК-129-2 вызывает апоптоз в клетках опухоли.

Потеря экспрессии микроРНК-449 при раке желудка приводит к снижению экспрессии нескольких генов-супрессоров, в частности – p53 и p21. Каждая из молекул микроРНК отвечает за функционирование десятков генов-мишеней. По сути, микроРНК – это уникальный механизм координации процесса функционирования генов, который может стать новой терапевтической мишенью при раке желудка.

Полиморфизмы единичного нуклеотида в кандидатных генах являются естественными генетическими вариациями, которые возникают с различной частотой в разных этнических популяциях. Вариации единичного нуклеотида могут влиять на профиль экспрессии генов и приводить к по-

подвергались гены COX-2, p16, hMLH1. В сравнении с кишечной метаплазией при раке желудка чаще отмечено метилирование DAP-киназы и генов p16 и p14, частота метилирования E-кадгерина и MLH1 при них оказалась сопоставима.

Определенную хронологию в канцерогенезе, вероятно, имеет метилирование генов APC, E-кадгерина, p15, p16, выявляемое как в нормальной ткани СОЖ и слизистой оболочке толстой кишки, так и при раке желудка и колоректальном раке (КРР). Большую роль в желудочном канцерогенезе может играть метилирование интегрин $\alpha 4$, частота которого достигает 87 %, в нормальной ткани интегрин $\alpha 4$ ответственен за межклеточные взаимодействия и адгезию с экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ), восстановление его экспрессии подавляет метастатический потенциал опухоли.

Метилирование гена костного морфогенетического белка (BMP-2) отсутствует в образцах нормальной СОЖ и определяется в 42,9 % случаев при раке желудка в целом и в 60,7 % – при ДРЖ, что может отражать его существенную роль в желудочном канцерогенезе. Ген BMP-2 участвует также в развитии КРР и рака предстательной железы, мутации его рецепторов (BMPR1a и Smad4) определяются при ювенильном полипозе, который ассоциируется с высоким риском развития рака желудка.

BMP-2 – представитель семейства трансформирующего фактора роста бета (TGF β), проявляет свое действие через рецепторы серин-треонин киназы I и II типа. Впервые он был описан как фактор, вызывающий образование кости и хряща, позднее установлено его важное значение в морфогенезе органов пищеварительной системы (желудка, толстой кишки). BMP-2 ингибирует рост клеток (через активацию сигнального пути p21/WAF1/CIP1), иницируя их дифференцировку; потеря экспрессии BMP-2 ассоциируется с нарушением дифференцировки желудочных эпителиоцитов и их постоянным делением. В нормальной СОЖ высокая экспрессия BMP-2 определяется преимущественно в основании желудочных желез, там, где преобладают главные клетки, предполагается, что он активирует экспрессию пепсиногена-II. Экспрессия BMP-2 ассоциируется также с активацией E-кадгерина, поэтому восстановление (деметилирование) BMP-2 теоретически может иметь большое значение в лечении рака желудка.

N-терминальные концы гистонов (структурных белков хроматина) также могут подвергаться модификации путем метилирования, ацетилирования, убиквитинирования, фосфорилирования и ряда других реакций, что влияет на активность транскрипции генов.

Таким образом, метилирование ДНК – важнейший механизм транскрипционного молчания многих важных генов и, по сути, альтернатива (можно сказать – эквивалент) генетических дефектов, но, в отличие от генетических, эпигенетические изменения ДНК, к которым относится метилирование, обратимы и могут стать важной терапевтической мишенью. Уже

Функциональным следствием генетической вариации гена MUC1 становится снижение экспрессии этого белка и увеличение риска развития рака желудка. MUC1, как и другие муцины, взаимодействует с *H. pylori* на поверхности желудочного эпителия, ослабляя воспалительный ответ организма, негативно регулирует передачу сигнала через Toll-подобные рецепторы и подавляет развитие воспалительной реакции в ответ на *H. pylori*-инфекцию через ингибирование IL-8 и NF- κ B (ядерный фактор транскрипции каппа Би). При снижении экспрессии MUC1 *H. pylori* непосредственно взаимодействует с желудочными эпителиоцитами и вызывает неконтролируемое хроническое воспаление с последующими генотоксическими эффектами, что отражает важную роль MUC1 в инициации и прогрессировании рака желудка.

Достижения в молекулярной онкологии позволили выявить широкий спектр молекулярно-генетических аномалий, ассоциирующихся с раком желудка. Среди недавно выявленных мутаций, ассоциирующихся с раком желудка, мутации гена онкосупрессора FAT4 (FAT4 – представитель семейства кадгеринов, частота мутации при РЖ 5 %), гена ARID1A (высокая частота мутаций), выявлен ряд мутаций в новых генах (в частности, MLL, KMT2C), о функции которых еще очень мало известно.

К настоящему времени известны не только изменения статуса отдельных онкогенов или генов-супрессоров при раке желудка, но и установлены альтернативные сигнальные клеточные пути, участвующие в желудочном канцерогенезе. В дальнейшем эти сигнальные пути могут стать основной мишенью в лечении рака желудка. По сути, при канцерогенезе нарушаются молекулярные пути, лежащие в основе нормального органогенеза. Пролиферация, дифференцировка клеток и апоптоз определяют как органогенез, так и канцерогенез, в частности, скоординированная регуляция апоптоза имеет решающее значение для формирования соответствующей архитектоники тканей и органов, а его подавление является одной из основных характеристик злокачественного роста.

Центральное место в патогенезе рака желудка, как и опухолей других локализаций, занимает мутация гена p53, или уже упоминавшийся P53-путь.

TGF β -путь. TGF β , являясь многофункциональным цитокином, контролирует клеточный рост, дифференцировку, апоптоз и иммунные реакции. На ранних стадиях рака желудка TGF β ведет себя как супрессор опухоли, на поздних стадиях – способствует инвазии и метастазированию. TGF β -сигнальный путь состоит из рецепторов I и II типа и Smad4 белков. Потеря ответа на TGF β может быть связана с нарушением регуляции рецепторов, метилирование которых возможно уже на стадии дисплазии СОЖ, и блокированием сигнального пути TGF β / Smad. TGF β индуцирует RUNX3 – транскрипционный фактор, позитивно регулирующий экспрессию

вышенному риску развития различных заболеваний, включая рак желудка. Высокотехнологичный генетический анализ позволяет широко выявлять генетические полиморфизмы, повышающие риск развития рака желудка. Так, исследования полиморфизма генов, участвующих в воспалительной реакции, показали, что *H. pylori*-инфекция может приводить к различным фенотипам болезни – хроническому атрофическому гастриту, язвенной болезни и раку желудка. Вместе с тем, у большинства людей, инфицированных *H. pylori*, не возникает существенных клинических последствий, рак желудка развивается менее чем у 0,5 % *H. pylori*-инфицированных людей.

Определяющим фактором в развитии того или иного фенотипа болезни при инфицировании *H. pylori* оказался полиморфизм гена *IL1β*. *IL1β* является мощным провоспалительным цитокином и ингибитором желудочной секреции. Ключевая роль этого цитокина в опухолевой прогрессии доказана на трансгенных мышах даже при отсутствии *H. pylori*-инфекции, присоединение которой лишь ускоряет развитие патологических изменений и доказывает важность влияния среды. Таким образом, полиморфизм в кластере гена *IL1* (кодирующем также *IL1α*, *IL1β* и *IL-1RN*) связан с повышенным риском развития предраковой атрофии СОЖ и гипохлоргидрии в ответ на *H. pylori*-инфекцию.

Повышенная генерация активных форм кислорода и оксида азота клетками воспалительного инфильтрата при *H. pylori*-инфекции ведет к окислительному повреждению ДНК (увеличению однонитевых разрывов, сшивке ДНК), прямой мутации TP53, ингибированию апоптоза вследствие нитрозолирования каспаз и прогрессирования ангиогенеза; функциональная перегруженность систем репарации ДНК в условиях персистирующего воспаления в СОЖ ведет к неэффективности репарации, накоплению новых мутаций и полиморфизмов и опухолевой трансформации.

В последние годы внимание исследователей обращено еще к одному провоспалительному цитокину – *IL17*, который продуцируется Т-хелперами и другими клетками воспалительного инфильтрата (Т-киллерами, нейтрофилами, CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами) и участвует в патогенезе многих заболеваний, в том числе аутоиммунных, а также рака желудка и рака других органов локализаций – КРР, рака яичников, молочной железы, поджелудочной железы.

В японской популяции выявлена статистически значимая связь между развитием ДРЖ и полиморфизмами гена *PSCA*. С помощью функционального анализа установлено, что белок *PSCA* ингибирует пролиферацию эпителиоцитов, экспрессируется в области железистых крипт стволовой клеткой-предшественницей, которая предположительно является цитогенетическим источником развития ДРЖ, но в образцах ткани рака желудка его экспрессия подавлена.

кишечной метаплазии может быть маркером нарастающего риска опухолевой трансформации.

Амплификация *c-met*, кодирующего рецепторы к фактору роста гепатоцитов, встречается преимущественно при ДРЖ. Амплификация *K-sam* – онкогена, кодирующего рецепторы фактора роста фибробластов, также характерна (32 %) для ДРЖ и ухудшает его прогноз. Увеличение экспрессии *c-myc*, белок которого является многофункциональным ядерным фосфопротеином, участвует в регуляции клеточного цикла и апоптозе, отмечается при высокодифференцированной аденокарциноме желудка.

COX2 – ключевой фермент образования простагландинов при метаболизме арахидоновой кислоты, его избыточная экспрессия определяется в различных опухолях. Катализируемый COX2 биосинтез простагландинов PGN2 и PGE2 ведет к увеличению пролиферативной активности опухолевых клеток, ингибированию апоптоза, неоангиогенезу и усилению клеточной инвазии. Экспрессия COX2 регистрируется уже при дисплазии и кишечной метаплазии и характерна для высоко и умеренно дифференцированной аденокарциномы желудка.

Снижение пролиферативной активности опухолевых клеток расценивается как отражение эпителио-мезенхимального перехода, одним из ключевых моментов которого является изменение экспрессии TGFβ, который увеличивает метастатический и инвазивный потенциал опухолевых клеток, их адгезивную и двигательную активность. TGFβ снижает также пролиферативную активность клеток, чем, вероятно, и объясняется снижение экспрессии Ki67 при нарастании глубины опухолевой инвазии, и может отражать нахождение клеток в более продвинутой фазе эпителио-мезенхимального перехода. При обоих типах рака желудка обнаружена связь снижения пролиферативной активности (Ki67) с глубиной инвазии.

В целом, при аденокарциноме и ДРЖ исследована экспрессия более тысячи генов и определено столько же по разному экспрессирующих генов, что, согласно алгоритму экспрессии различных генных кластеров, позволяет разделить опухоли на две гистологические группы. Так, при сравнительном исследовании 100 пар случаев опухоль–норма выявлены как известные ранее мутации (TP53, ARID1A, CDH1), так и новые – MUC6, CTNNA2, CL13, RNF43 и др., но только при ДРЖ в 14,3 % случаев выявлены уникальные мутации гена RHOA, играющие ключевую роль в уклонении от аноикиса (anoikis), нарушении плотных контактов (adherens junction) и фокальной адгезии.

Наибольшую корреляцию с гистотипом рака желудка продемонстрировал тромбоспондин 4 (THBS4). Сверхэкспрессия THBS4 отмечена в экстрацеллюлярном матриксе, окружающем опухоль, особенно в участках высокой плотности опухолевых клеток и инвазивного роста. В неопухоловом эпителии и при КРЖ такая экспрессия отсутствует. Тромбоспондин экс-

VIM и p21, негативно – Wnt-сигнальный путь и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Потеря экспрессии RUNX3 при раке желудка вследствие аномального метилирования или действия микроРНК коррелирует с нарушением дифференцировки клеток, прогрессией опухоли, увеличением метастатического потенциала и плохим прогнозом. Спорадический ДРЖ ассоциируется с нарушениями функции генов RUNX3; CDH1; FGFR2/KSAM; CDKN2A.

Wnt-сигнальный путь регулирует несколько биологических процессов – полярность, адгезию и рост клеток и делится, в свою очередь, на два пути. Первый путь связан со стабилизацией β -катенина, который играет важную роль в инвазии и метастазировании рака желудка и может быть хорошим индикатором биологического поведения опухоли, второй путь не связан с β -катенином, но участвует в эмбриональном развитии, формировании клеточной полярности и также ассоциируется с развитием рака желудка. В свою очередь, накопление и высокий внутриядерный уровень β -катенина может быть связан с инактивацией гена APC, играющего важную роль в раннем развитии опухоли, в том числе рака желудка. Мутации APC чаще выявляются при умеренно дифференцированной аденокарциноме желудка.

NF- κ B-путь является критическим регулятором клеточного пролиферативного ответа на стресс и воспаление. NF- κ B может активировать гены в ответ на воздействие свободных радикалов кислорода, ФНО- α (фактор некроза опухоли альфа), ИЛ-1 β (интерлейкин бета), бактериальных липополисахаридов. Существует доказательство того, что NF- κ B конститутивно активируется в опухолевых клетках (в сравнении с нормальными) и его высокий уровень коррелирует с меньшей выживаемостью больных.

Некоторые молекулярно-генетические особенности кишечного и диффузного типов рака желудка. К характерным проявлениям спорадического КРЖ относятся инактивация гена HMLH1, мутации в генах CDX2 (транскрипционный фактор кишечной дифференцировки эпителия), ps2, RARB, HER-2/neu и других. Снижение экспрессии CDX2 при неполной кишечной метаплазии, дисплазии железистого эпителия и раке желудка позволило предположить его антиканцерогенную роль, CDX2 взаимодействует также с генами опухолевой супрессии – APC, E-кадгерин и Vcl-2. При неполной (или толстокишечной) кишечной метаплазии, ассоциирующейся с более высоким риском развития рака желудка, выявлено снижение экспрессии CDX2 (снижение экспрессии CDX2 отмечается и при КРЖ) и сохранение экспрессии обоих желудочных (MUC5AC и MUC6) и кишечного муцина (MUC2), в отличие от полной кишечной метаплазии, характеризующейся только экспрессией кишечного муцина (MUC2) и меньшим снижением экспрессии CDX2. Снижение экспрессии CDX2 в очагах неполной

C16.5 ЗНО малой кривизны желудка неуточнённой части.

C16.8 ЗНО большой кривизны желудка неуточнённой части.

C16.8 Поражение желудка, выходящее за пределы вышеуказанных областей.

C16.9 ЗНО желудка неуточнённой локализации.

Международная гистологическая классификация (ВОЗ-2010):

Папиллярная аденокарцинома.

Тубулярная аденокарцинома:

высокодифференцированная;

умеренно дифференцированная.

Низкодифференцированная аденокарцинома.

Муцинозная аденокарцинома.

Перстневидноклеточная аденокарцинома.

Железистоплоскоклеточный рак.

Плоскоклеточный рак.

Карциносаркома

Хориокарцинома.

Недифференцированный рак.

Другие формы рака.

Гистологическая классификация рака желудка по Lauren (1965):

Кишечный тип: строение опухоли сходно с раком кишки. Характерны отчетливые железистые структуры, состоящие из высокодифференцированного цилиндрического эпителия с развитой щёточной каёмкой.

Диффузный тип: опухоль представлена слабо организованными группами или одиночными клетками с большим содержанием муцина (перстневидные клетки). Характерен диффузный инфильтративный рост.

Смешанный тип: в опухоли присутствуют участки и кишечного, и диффузного типа.

Макроскопическая классификация рака желудка:*

Тип 0 – поверхностные плоские опухоли:

Тип 0-I – возвышенный (высота опухоли в два и более раза превышает толщину слизистой оболочки).

Тип 0-II – поверхностный:

0-IIa – приподнятый тип;

0-IIb – плоский тип;

0-IIc – углублённый.

* Объединяет классификацию рака желудка по Borrmann (1926) и эндоскопическую классификацию раннего рака желудка Японского эндоскопического общества (Japanese Endoscopic Society).

прессуруется фибробластами, стимулированными опухолевыми клетками, и определяется только при ДРЖ.

В этой же работе показано, что различный характер и уровень экспрессии генов при КРЖ и ДРЖ свидетельствуют о развитии при этих типах различных биологических процессов. Гены, вовлекаемые в патогенез при КРЖ, связаны с процессами пролиферации и роста клеток, в то время как при ДРЖ преобладают процессы, связанные с экстрацеллюлярным матриксом и адгезией. В этом аспекте тромбоспондин 4 оказался самым мощным маркером ДРЖ.

В скirrрозном типе ДРЖ выявлена экспрессия TGF β -R-I, TGF β R-II и фосфоSmad2. Как известно, TGF β 1 активирует инвазию, миграцию опухолевых клеток и эпителио-мезенхимальный переход, а также активирует активность RhoA и фосфорилирование миозина, но подавляет экспрессию ZO-2 и E-кадгерина.

Таким образом, в настоящее время рак желудка рассматривают как гетерогенное заболевание с разнообразными молекулярными и гистологическими подтипами, которые определяются субтипспецифическими эпигенетическими изменениями и уникальными генетическими мутациями. Если в норме клеточный фенотип обеспечивается сложной сетью молекулярных взаимодействий, то при раке эта сеть нарушается и характеризуется нарастанием энтропии или случайных взаимодействий белков. Понимание биологии рака формируется сегодня по пути интеграции данных генной экспрессии с сетью молекулярных взаимодействий, определяющих фенотип болезни и разработку новой тактики лечения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИИ, СТАДИРОВАНИЕ

Рак желудка – злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия слизистой оболочки желудка. Является одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, уступая лишь раку легких у мужчин и раку молочной железы у женщин.

В клинической практике и при описании результатов научных исследований применяют следующие классификации рака желудка.

Классификация МКБ-10:

C16 Злокачественное новообразование желудка.

C16.0 ЗНО кардии.

C16.1 ЗНО дна желудка.

C16.2 ЗНО тела желудка.

C16.3 ЗНО преддверия привратника.

C16.4 ЗНО привратника.

№ 12a – ЛУ вдоль собственной печёночной артерии.

№ 12b – ЛУ вдоль общего жёлчного протока.

№ 12p – ЛУ позади воротной вены.

№ 13 – ЛУ позади головки поджелудочной железы.

№ 14 – ЛУ вдоль верхних брыжеечных сосудов.

№ 14v – ЛУ вдоль верхней брыжеечной вены.

№ 14a – ЛУ вдоль верхней брыжеечной артерии.

№ 15 – ЛУ вдоль средних ободочных сосудов.

№ 16 – парааортальные ЛУ.

№ 16a1 – ЛУ аортального отверстия диафрагмы.

№ 16a2 – парааортальные ЛУ от верхнего края чревного ствола до нижнего края левой почечной вены.

№ 16b1 – парааортальные ЛУ от нижнего края левой почечной вены до верхнего края нижней брыжеечной артерии.

№ 16b2 – парааортальные ЛУ от верхнего края нижней брыжеечной артерии до бифуркации аорты.

№ 17 – ЛУ на передней поверхности головки поджелудочной железы.

№ 18 – ЛУ по нижнему краю поджелудочной железы.

№ 19 – поддиафрагмальные ЛУ.

№ 20 – ЛУ пищевода отверстия диафрагмы.

№ 110 – нижнепараэзофагеальные ЛУ.

№ 111 – наддиафрагмальные ЛУ.

№ 112 – лимфатические узлы заднего средостения.

В соответствии с вышеописанной классификацией определяют объёмы лимфаденэктомии при раке желудка:

D0 – отсутствие лимфодиссекции либо неполное удаление лимфатических узлов 1-го порядка (табл. 1)*;

D1 – (стандартная лимфаденэктомия) удаление лимфатических узлов 1-го порядка (группы 1–6);

D2 – (расширенная лимфаденэктомия) удаление лимфатических узлов 1-го и 2-го порядков (перигастральные, лимфатические узлы по ходу ветвей чревного ствола и гепатодуоденальной связки, группы 1–11, 12a, 14v) **;

D3 – (парааортальная лимфаденэктомия) удаление лимфатических узлов 1, 2 и 3-го порядка ***.

* Принадлежность той или иной группы лимфатических узлов к 1, 2-му или 3-му порядку лимфооттока может меняться в зависимости от локализации опухоли в желудке.

** При раннем раке желудка допускается неполное удаление лимфатических узлов 2-го порядка, так называемая лимфаденэктомия D1+.

*** Согласно международной классификации TNM поражение лимфатических узлов 3-го порядка классифицируется как M1.

- Тип 0-III – изъязвлённый (язвенный дефект слизистой оболочки).
- Тип 1 – грибовидный или полиповидный.
- Тип 2 – язвенный с чётко очерченными краями (блюдецобразный).
- Тип 3 – язвенно-инфильтративный.
- Тип 4 – диффузно-инфильтративный (linitis plastica).
- Тип 5 – неклассифицируемые опухоли.

Японская классификация регионарных лимфатических узлов желудка. Объемы лимфаденэктомии. Стандартную анатомическую номенклатуру лимфатической системы желудка редко используют при лечении больных раком желудка, поскольку она не отражает последовательность лимфооттока и прогностическую роль метастатического поражения той или иной группы лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли в желудке. Кроме того, возникла необходимость систематизации объёмов вмешательства на лимфатической системе. Наиболее удачной с практической точки зрения является классификация Японской ассоциации по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association, 1995). В настоящее время обозначение групп лимфатических узлов по номерам принято большинством хирургов-онкологов и рекомендовано международным сообществом для классификации объёмов лимфаденэктомии при раке желудка.

Выделяют следующие группы и подгруппы регионарных лимфатических узлов (ЛУ) желудка:

- № 1 – правые паракардиальные ЛУ.
- № 2 – левые паракардиальные ЛУ.
- № 3 – ЛУ вдоль малой кривизны.
- № 4 – ЛУ большой кривизны.
 - № 4sa – ЛУ вдоль коротких желудочных сосудов.
 - № 4sb – ЛУ вдоль левых желудочно-сальниковых сосудов.
 - № 4d – ЛУ вдоль правых желудочно-сальниковых сосудов.
- № 5 – надпривратниковые ЛУ.
- № 6 – подпривратниковые ЛУ.
- № 7 – ЛУ вдоль левой желудочной артерии.
- № 8 – ЛУ вдоль общей печёночной артерии.
 - № 8a – передне-верхняя группа.
 - № 8p – задняя группа.
- № 9 – ЛУ вокруг чревного ствола.
- № 10 – ЛУ ворот селезёнки.
- № 11 – ЛУ вдоль селезёночной артерии (СА).
 - № 11p – ЛУ вдоль проксимального отдела СА.
 - № 11d – ЛУ вдоль дистального отдела СА.
- № 12 – ЛУ печёночно-двенадцатиперстной связки.

Стадирование рака желудка по системе TNM7 (2009). Согласно 7-му изданию международной классификации TNM опухоли, исходящие из кардиоэзофагеального перехода, а также опухоли, расположенные ближе 5 см от кардиоэзофагеального перехода и распространяющиеся на него, стадируются по системе TNM для рака пищевода.

Для опухолей остальных локализаций действует следующая классификация.

T – первичная опухоль

Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных о наличии первичной опухоли не выявлено
Tis	Карцинома <i>insitu</i> (опухоль в пределах слизистой без инвазии собственной пластинки) / Тяжелая дисплазия
T1	Собственная пластинка или мышечная пластинка слизистой оболочки, подслизистый слой
T1a	Собственная пластинка или мышечная пластинка слизистой оболочки
T1b	Подслизистый слой
T2	Мышечный слой
T3	Субсероза без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; также к опухолям этой группы относятся опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины
T4	Серозная оболочка (висцеральная брюшина) или соседние структуры
T4a	Серозная оболочка (висцеральная брюшина)
T4b	Соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство.

N – лимфатические узлы

Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	От 1 до 2 пораженных лимфатических узлов
N2	От 3 до 6 пораженных лимфатических узлов
N3	7 и более пораженных лимфатических узлов

Для определения символа N необходимо исследовать не менее 15 удаленных лимфатических узлов.

M – отдаленные метастазы

M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов

Таблица 1

Принадлежность регионарных лимфатических узлов желудка к 1, 2-й или 3-й группам (порядку лимфооттока) в зависимости от локализации опухоли

Группа ЛУ	Локализация опухоли					
	UML	L, LD	LM, M,ML	MU, UM	U	E
1 – правые паракардиальные	1	2	1	1	1	
2 – левые паракардиальные	1	M*	3	1	1	
3 – малой кривизны	1	1	1	1	1	
4sa – коротких желудочных сосудов	1	M	3	1	1	
4sb – левые желудочносальниковые	1	3	1	1	1	
4d – правые желудочносальниковые	1	1	1	1	2	
5 – надпривратниковые	1	1	1	1	3	
6 – подпривратниковые	1	1	1	1	3	
7 – левой желудочной артерии	2	2	2	2	2	
8a – общей печеночной артерии (передне-верхние)	2	2	2	2	2	
8p – общей печеночной артерии (задние)	3	3	3	3	3	
9 – чревного ствола	2	2	2	2	2	
10 – ворот селезенки	2	M	3	1	1	
11p – проксимального отдела селезеночной артерии	2	2	2	2	2	
11d – дистального отдела селезеночной артерии	2	M	3	2	2	
12a – левые гепатодуоденальные	2	2	2	2	3	
12 b,p – задние гепатодуоденальные	3	3	3	3	3	
13 – ретропанкреатические	3	3	3	M	M	
14v – по ходу верхней брыжеечной вены	2	2	3	3	M	
14a – по ходу верхней брыжеечной артерии	M	M	M	M	M	
15 – средние ободочные	M	M	M	M	M	
16a1 – аортального отверстия диафрагмы	M	M	M	M	M	
16a2,b1 – средниепарааортальные	3	3	3	3	3	
16b2 – нижние парааортальные	M	M	M	M	M	
17 – передние панкреатические	M	M	M	M	M	
18 – нижние панкреатические	M	M	M	M	M	
19 – поддиафрагмальные	3	M	M	3	3	2
20 – пищеводного отверстия диафрагмы	3	M	M	3	3	1
110 – нижние паразофагеальные	M	M	M	M	M	3
111 – наддиафрагмальные	M	M	M	M	M	3
112 – задние медиастинальные	M	M	M	M	M	3

Примечание: U – верхняя треть, M – средняя треть, L – нижняя треть, D – переход в двенадцатиперстную кишку, E – распространение на пищевод.

*M – поражение лимфатических узлов классифицируется как отдаленные метастазы.

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости либо компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с пероральным и внутривенным контрастированием*.

- Рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием*.

- УЗИ шейно-надключичных областей.

- Развернутый клинический и биохимический анализы крови.

- Электрокардиография (ЭКГ).

- Онкомаркеры РЭА, СА 72-4.

- Оценка нутритивного статуса.

- Анализ биоптата опухоли на HER2-neu, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы аденокарциномы.

Дополнительные исследования, выполняемые при наличии клинических показаний:

- УЗИ/КТ или МРТ малого таза.

- Эндосонография (обязательна при планировании эндоскопического лечения). Остеосцинтиграфия.

- Биопсия метастазов под контролем УЗИ/КТ.

- Лапароскопия (желательна у пациентов, кому планируется гастрэктомия/резекция желудка не с паллиативной целью).

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительные функциональные тесты: эхокардиографию, холтеровское мониторирование, исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов, исследование свёртывающей системы крови, анализы мочи, консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т.п.).

Рекомендации по инструментальному обследованию

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ЭГДС) с биопсией – наиболее информативный метод исследования при раке желудка, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. Чувствительность и специфичность ЭГДС при раке желудка превышает 90 %. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (6–8) биопсий стан-

* КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке желудка в большинстве развитых стран. На практике данные исследования могут быть отчасти заменены комплексным УЗИ органов брюшной полости и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса.

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Стадия IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Стадия IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Стадия IIIC	T4b	N2, N3	M0
	T4a	N3	M0
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ

Необходимый минимум обследования для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки лечебного плана должен включать в себя следующие процедуры:

- Анамнез и физикальный осмотр.
- Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с биопсией.
- Гистологическое, цитологическое исследование биопсийного материала.
- Рентгенография желудка.

ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ С УЧЕТОМ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ

Основным методом радикального лечения больных раком желудка является хирургическое вмешательство, дополняемое адьювантной/неоадьювантной терапией согласно принятым критериям (см. ниже). Выбор лечебной тактики определяется распространённостью опухолевого процесса (стадией). Условно все больные могут быть разделены на три прогностические группы:

1. Ранний рак желудка 0-IA стадии (Tis-T1N0M0). Особенностью данной группы является благоприятный прогноз (5-тилетняя выживаемость более 90 %) и возможность применения органосохранных и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой, экономные резекции желудка) без потери его эффективности.

2. Резектабельный локализованный и местнораспространенный рак желудка IB-III стадий (T2-4N0-3M0). Все больные данной группы подлежат радикальному хирургическому или комбинированному лечению. Прогноз существенно различается в зависимости от стадии заболевания.

3. Нерезектабельный и генерализованный рак желудка:
рак желудка IV стадии (M1);
нерезектабельный местнораспространенный рак желудка;
рак желудка на фоне тяжелой сопутствующей патологии (функционально неоперабельный).

Больные данной группы подлежат паллиативному лекарственному лечению либо симптоматической терапии.

Выбор лечебной тактики осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, радиолога, химиотерапевта, эндоскописта, анестезиолога на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания.

Все больные с резектабельным раком желудка подлежат выполнению диагностической лапароскопии для исключения канцероматоза брюшины. Лапароскопия не показана при раннем раке желудка, а также при наличии urgentных осложнений, требующих неотложной операции.

После выполнения хирургического этапа дальнейшая лечебная тактика определяется результатом операции (радикальность, объем лимфодиссекции) и окончательной стадией заболевания (pTNM).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ

Эндоскопическое лечение раннего рака желудка. Важной клинической особенностью раннего рака желудка является низкая частота лимфогенного

дартными эндоскопическими щипцами. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат биопсии, что требует повторной глубокой биопсии. Эффективность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, NBI, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики).

Полипозиционное рентгеноконтрастное исследование позволяет определить локализацию и протяженность опухолевого поражения, выявить распространение на пищевод и двенадцатиперстную кишку, оценить выраженность стеноза. Рентгенологическое исследование обладает высокой эффективностью при диффузно-инфильтративном раке желудка, когда из-за подслизистого роста результаты биопсии могут быть отрицательными. Выполнение рентгенографии при раннем раке желудка нецелесообразно ввиду низкой информативности.

Трансабдоминальное УЗИ позволяет с высокой достоверностью выявлять метастатическое поражение печени, увеличение перигастральных и забрюшинных лимфатических узлов, яичников, асцит, а также прорастание опухоли за пределы стенки органа и вовлечение соседних структур. Достоинствами метода являются неинвазивный характер, простота и доступность исследования, а к основным недостаткам можно отнести влияние субъективных и объективных факторов на точность получаемых сведений (особенности телосложения больного, подготовленность к исследованию, технические характеристики аппаратуры и опыт врача).

Компьютерная томография органов и брюшной полости и грудной клетки является основным методом уточняющей диагностики при злокачественных опухолях желудка, позволяющим с высокой достоверностью выявлять отдаленные метастазы. Компьютерная томография брюшной полости, в отличие от УЗИ, не требует подготовки и не зависит от особенностей телосложения пациента, а возможность документирования полученных данных позволяет многократно пересматривать и интерпретировать результаты различными специалистами. К недостаткам метода можно отнести высокую стоимость, лучевую нагрузку, низкую информативность при оценке глубины инвазии и состояния лимфатических узлов. Общая точность метода при установлении стадии заболевания составляет 53 %.

Эндоскопическое УЗИ (эндосонография), выполняемое до начала лечения, позволяет с высокой достоверностью определить глубину инвазии опухоли (Т-стадия) и наличие патологически измененных или увеличенных вовлеченных лимфоузлов (N-стадия), а также прорастание опухоли в соседние структуры, асцит. Данный метод имеет особое значение при раннем раке желудка, когда точное определение глубины инвазии позволяет планировать органосохранное лечение (эндоскопическая резекция).

Альтернативными методами органосохраняющего лечения рака желудка являются фотодинамическая терапия и термическая деструкция опухоли (аргоноплазменная коагуляция, лазерная деструкция). Их главный недостаток заключается в невозможности гистологического исследования удалённой опухоли, что не позволяет достоверно оценить глубину инвазии. Указанные методы целесообразно применять только как компонент паллиативного лечения у больных, не подлежащих хирургическому лечению.

Хирургическое лечение. При отсутствии общих противопоказаний к операции показано хирургическое вмешательство, дополненное адъювантной/неоадъювантной терапией при наличии показаний.

Абсолютные онкологические противопоказания к операции на желудке при раке:

множественные метастазы в печени, лёгких;

метастазы в лимфатических узлах средостения, надключичных и шейных лимфатических узлах;

распространённый карциноматоз брюшины (P2/P3).

При наличии указанных противопоказаний операцию в резекционном объеме выполняют только по витальным показаниям у больных с осложненным течением опухолевого процесса (перфорация, кровотечение, стеноз).

К *относительным противопоказаниям* можно отнести изолированное метастатическое поражение яичников, поражение парааортальных лимфатических узлов ниже уровня почечных сосудов.

При непосредственном распространении опухоли на соседние органы и анатомические структуры (печень, поджелудочную железу, ободочную кишку, диафрагму) выполняют комбинированные операции.

Предоперационная подготовка включает:

коррекцию водно-электролитного баланса, гипопроотеинемии, анемии;

нутритивную поддержку с использованием сбалансированных энтеральных смесей для профилактики и лечения нутритивной недостаточности;

при наличии опухолевого стеноза осуществляют декомпрессию желудка с помощью зонда, а также заводят зонд для кормления дистальнее уровня стеноза, а при невозможности энтерального введения назначают парентеральное питание;

компенсацию сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сахарного диабета, лечение хронических инфекций и т.д.;

профилактику тромботических осложнений (антикоагулянтная терапия);

психологическую подготовку больного к предстоящему оперативному вмешательству.

метастазирования. Общая частота поражения регионарных лимфатических узлов при опухолях категории T1 не превышает 10–15 %. При инвазии в пределах слизистого слоя этот показатель составляет около 3 %, а при вовлечении подслизистого достигает 20 %. При сочетании таких признаков, как инвазия, в пределах слизистой оболочки, размеры опухоли до 2 см, I, IIa–b тип, высокая или умеренная степень дифференцировки, метастазы в лимфатических узлах практически не встречаются. Однако даже при опухолях большей протяженности и инвазии подслизистого слоя поражение лимфатических узлов, как правило, ограничивается одним лимфатическим бассейном, при этом метастазирование в лимфатические узлы второго порядка наблюдается крайне редко, что позволяет выполнять экономные резекции желудка с ограниченным объемом вмешательства на лимфатических путях.

К общепринятым критериям отбора больных для эндоскопической резекции слизистой оболочки относятся:

- инвазия в пределах слизистой оболочки (включая рак *in situ*) (T1a);
- папиллярная или тубулярная аденокарцинома;
- I, IIa–b тип опухоли размером до 2 см.

В настоящее время изучается возможность выполнения эндоскопической резекции при большей протяженности опухоли, кроме того, показания к эндоскопическому лечению могут быть расширены у больных с высоким риском хирургического вмешательства.

При планировании эндоскопического лечения всем больным выполняют комплексное эндоскопическое обследование с использованием современных методик (увеличительная эндоскопия, NBI, хромоэндоскопия, эндосонография) для оценки глубины инвазии и определения истинных границ поражения, включая очаги тяжелой дисплазии.

Варианты эндоскопического лечения:

- Эндоскопическая резекция слизистой (EMR).
- Эндоскопическая подслизистая диссекция (ESD) – позволяет выполнять резекцию *en bloc* при опухолях большей протяженности.
- Комбинированные методики с добавлением физических факторов (аргоноплазменная коагуляция, фотодинамическая терапия и т.п.).

Наиболее частые осложнения эндоскопического лечения – это болевой синдром, кровотечение, перфорация. Большинство осложнений может быть устранено эндоскопически. После операции назначают ингибиторы протонной помпы до полного рубцевания образовавшегося дефекта слизистой.

Удаленный фрагмент слизистой оболочки подвергают плановому гистологическому исследованию. При обнаружении инвазии опухоли в подслизистый слой показано хирургическое лечение. При наличии опухолевого роста по краю удаленного блока слизистой оболочки возможно выполнение дополнительной эндоскопической резекции либо применение физических факторов.

Лимфатические узлы, не удаляемые при данной операции (левые паракардиальные, узлы в воротах селезёнки), при раке нижней трети желудка поражаются крайне редко.

Проксимальная субтотальная резекция желудка (ПСРЖ) показана при раке кардиоэзофагеального перехода, а также при небольших опухолях рака верхней трети желудка экзофитной или смешанной формы роста.

Гастрэктомия (ГЭ) – полное удаление желудка с регионарными лимфатическими узлами – показана во всех остальных случаях. При резектабельном раке желудка типа *linitis plastica*, недифференцированных формах рака, синдроме наследственного рака желудка диффузного типа выполняют только гастрэктомию.

Вмешательство на лимфатических путях – лимфаденэктомия.

Поражение регионарных лимфатических узлов при раке желудка – один из ведущих прогностических факторов. Общая частота лимфогенного метастазирования при раке желудка достигает 47,7 % и напрямую зависит от глубины инвазии. При опухолях T1 частота поражения лимфатических узлов не превышает 10–15 %, а при опухолях категории T4b достигает 90 %. Наиболее часто при раке желудка поражаются лимфатические узлы 1-го и 2-го порядка (№ 1–11) – 15,7 и 20,3 % соответственно.

Стандартным объёмом вмешательства на лимфатической системе при раке желудка в настоящее время считают удаление лимфатических узлов 1-го и 2-го порядка (расширенная лимфаденэктомия D2). Дополнительно рекомендуют удалять лимфатические узлы печёчно-двенадцатиперстной связки (№ 12).

Рутинное выполнение парааортальной лимфаденэктомии (D3) нецелесообразно, поскольку она не улучшает выживаемость больных и сопровождается большей частотой осложнений. Некоторые исследователи рекомендуют выполнять D3 лимфодиссекцию при опухолях верхней трети желудка диффузного типа T3 и T4, когда частота поражения парааортальных лимфатических узлов достигает 50 %.

Выполнение во всех случаях принципиальной спленэктомии как этапа лимфодиссекции при раке желудка в настоящее время признано нецелесообразным, поскольку не оказывает влияния на прогноз и повышает частоту осложнений и летальность.

Показания к спленэктомии:

- непосредственное распространение опухоли на селезёнку;
- локализация T3–4 опухоли на задней стенке и большой кривизне верхней трети тела желудка;
- интраоперационная травма;
- наличие определяемых метастазов в лимфатических узлах ворот селезёнки;

Диагностическая лапароскопия. При отсутствии противопоказаний операцию начинают с диагностической лапароскопии, в ходе которой оценивают наличие канцероматоза брюшины, метастазов в яичниках, печени, распространенность первичной опухоли. Обязательно осуществляют забор смывов с брюшины для цитологического исследования на предмет наличия свободных опухолевых клеток. Эффективность метода повышается при использовании флуоресцентной диагностики и лапароскопического УЗИ. При обнаружении диссеминации, отдаленных метастазов, признаков нерезектабельности операцию завершают на этапе лапароскопии с пересмотром лечебного плана.

Планирование и реализация хирургического лечения при раке желудка включает несколько этапов: выбор оперативного доступа, выбор объема операции на органе, вмешательство на лимфатических путях (лимфаденэктомия), выбор способа реконструкции.

Выбор оперативного доступа зависит от уровня распространения опухоли на пищевод:

1. При раке желудка без вовлечения кардиоэзофагеального перехода и пищевода операцию выполняют из срединного лапаротомного доступа.

2. При опухолях, вовлекающих розетку кардии и переходящих на дистальный отдел пищевода, используют тораколапаротомный доступ слева либо широкую диафрагмотомию из лапаротомного доступа.

Выбор объема операции на желудке. Основные радикальные операции при раке желудка – гастрэктомия, субтотальная дистальная и субтотальная проксимальная резекции желудка.

Объем радикальной операции по поводу рака желудка должен включать:

удаление единым блоком поражённого желудка (или соответствующей его части) с обоими сальниками, клетчаткой и лимфатическими узлами регионарных зон;

пересечение органа на расстоянии не менее 3 см от макроскопически определяемого края опухоли при раке кишечного типа и не менее 6 см при раке диффузного типа.

Для подтверждения радикальности операции выполняют срочное морфологическое исследование краёв резекции по линии пересечения органов.

Дистальная субтотальная резекция желудка (ДСРЖ) показана при раке антрального отдела желудка при отсутствии очагов тяжёлой дисплазии и рака *in situ* в остающейся части желудка. Допустимо выполнение дистальной субтотальной резекции, если опухоль имеет экзофитную или смешанную формы роста (I–II типы по Borrmann), представлена кишечным типом с распространением на нижнюю треть тела желудка.

Обычно устанавливают 2 дренажа. Справа дренаж проводят под печенью через отверстие Винслоу к зоне анастомоза; левый дренаж располагают под диафрагмой. При выполнении операции из комбинированного доступа дополнительно дренируют плевральную полость (2 дренажа).

При отсутствии противопоказаний (нестабильная гемодинамика, нарушения ритма, дыхательная недостаточность) больным разрешают садиться в первые сутки после операции, вставать – со 2-х суток. С целью обезболивания предпочтение отдают неопиоидным анальгетикам в сочетании с эпидуральной анальгезией. Стимуляцию моторики кишечника проводят с 3-х суток. С 1-х суток после операции осуществляют кормление через назоинтестинальный зонд, заведённый за дистальный анастомоз. Питание через рот начинают с 3-х суток после ДСРЖ и не ранее 5–7-х суток после ГЭ и ПСРЖ с предварительным рентгенологическим контролем анастомоза.

Антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия проводят в течение 4–6 дней при отсутствии гнойно-септических осложнений.

Антикоагулянтную терапию с использованием низкомолекулярных гепаринов проводят в течение 5–7 дней после операции под контролем коагулограммы.

Комбинированное лечение. На протяжении длительного времени у больных резектабельным раком желудка, перенесших радикальное хирургическое вмешательство в объеме R0 с расширенной лимфаденэктомией D2, была принята тактика строгого динамического наблюдения.

Однако на основании результатов недавно проведенных международных исследований больным с местнораспространенным раком желудка (T3/T4 либо N+) при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение комбинированного лечения в одном из трех следующих вариантов:

Адьювантная химиотерапия. Показанием к проведению терапии являются опухоли pT2-4 N0-2.

До недавнего времени адьювантная химиотерапия считалась неэффективной при раке желудка. Однако в двух недавно проведенных исследованиях на азиатской популяции больных, перенесших D2 операции, было показано достоверное улучшение выживаемости. Так, в исследовании ACTSGC (Япония) изучалась эффективность перорального приема фторпиримидина S1 в течение 12 мес. после операции, при этом зафиксировано увеличение 3-летней общей выживаемости с 70,1 до 80,1 %. Аналогичным образом в исследовании CLASSIC (Южная Корея, Китай, Тайвань) была показана эффективность 8 курсов адьювантной терапии капецитабином и оксалиплатином с увеличением 3-летней безрецидивной выживаемости с 59 до 74 %. Лечение начинают через 4–6 недель после операции при отсутствии тяжелых послеоперационных осложнений и после нормализации клинико-лабораторных показателей. Вариантами лечения являются полгода

инвазия опухолью хвоста поджелудочной железы и селезеночных сосудов.

Выбор способа реконструкции. Оптимальный вариант реконструкции после гастрэктомии и дистальной субтотальной резекции желудка – Y-образная реконструкция по Ру. Тощую кишку пересекают на расстоянии 25–30 см от связки Трейтца, а межкишечный анастомоз формируют на расстоянии не менее 40 см от пищеводно-кишечного. Отводящую кишку располагают впередиободочно. Сохранение пассажа по двенадцатиперстной кишке (тонкокишечная вставка, операция по Бильрот-1) не дает никаких значимых преимуществ в плане качества жизни и частоты пострезекционных нарушений. Формирование тонкокишечного резервуара (J-pouch), хотя и снижает частоту демпинг-синдрома и улучшает качество жизни (больший объем принимаемой пищи), тем не менее, не нашло широкого применения ввиду повышения сложности, длительности операции и сроков госпитализации (IB).

Хирургическое лечение при раннем раке желудка. При раннем раке желудка, не соответствующем критериям отбора для эндоскопического лечения (подслизистая инвазия, большая протяженность, низкодифференцированные формы, изъязвленные опухоли), показано хирургическое вмешательство.

Стандартный объем операции при лечении раннего рака аналогичен более распространенным формам и включает субтотальную резекцию желудка или гастрэктомию с лимфаденэктомией. Учитывая низкую частоту поражения лимфатических узлов второго порядка, согласно рекомендациям Японской ассоциации по раку желудка адекватным и достаточным объемом лимфаденэктомии при опухолях T1 является удаление перигастральных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов №7, 8а, 9 (лимфаденэктомияD1+).

Опубликованный метаанализ и систематический обзор 22 исследований показал, что лапароскопическая дистальная субтотальная резекция при раннем раке желудка обеспечивает лучшие непосредственные результаты и не ухудшает прогноз. Аналогичные результаты получены и в отношении лапароскопической гастрэктомии. Лапароскопические операции при раннем раке желудка могут быть рекомендованы как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами.

Паллиативные операции. У пациентов с нерезектабельными отдаленными метастазами резекцию желудка следует выполнять только при наличии urgentных осложнений (декомпенсированный стеноз, перфорация опухоли или неконтролируемое кровотечение). Расширенная лимфодиссекция не показана.

Послеоперационное ведение. В течение 2–5 дней после операции при отсутствии осложнений осуществляют дренирование брюшной полости.

Паллиативная химиотерапия. Больным с неоперабельными и генерализованными формами рака желудка показана паллиативная химиотерапия при условии удовлетворительного общего состояния (ECOG \geq 60 %, индекс Карновского \leq 2) и отсутствии иных противопоказаний (тяжелая сопутствующая патология, осложнения опухоли).

Стандартом лечения является химиотерапия на основе цисплатина и фторурацила. «Классическими» режимами являются CF и ECF.

В классических режимах цисплатин (С) может быть заменен на оксалиплатин (О), а 5-фторурацил (F) – на капецитабин (X). Схожей эффективностью обладают режимы с иринотеканом (FOLFIRI). В зависимости от эффективности и переносимости проводится 4–6 курсов терапии.

Доцетаксел повышает активность цисплатина/фторурацила, однако добавление третьего компонента сопровождается значительным ростом токсичности и может быть рекомендовано только у больных молодого возраста с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0-1).

У больных аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода с гиперэкспрессией в опухоли HER2/neu (ИГХ3+ или ИГХ2+/FISH+) рекомендуется двухкомпонентная химиотерапия препаратами платины и фторпиримидинов с добавлением трастузумаба. Стандартов химиотерапии второй линии не существует. Ее проведение возможно у пациентов в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0-1). Показано, что монотерапия доцетаксела (75 мг/м² каждые 3 недели), паклитаксела (80 мг/м² еженедельно) или иринотекана (250–300 мг/м² каждые 3 недели или по 125 мг/м² 1, 8-е дни каждые 3 недели) во второй линии увеличивает продолжительность жизни. У пациентов с гиперэкспрессией HER2 neu в случаях, когда трастузумаб не применялся в первой линии, рекомендовано его добавление к вышеуказанным режимам второй линии. Возможна также экспериментальная терапия в рамках клинических исследований.

Схемы химиотерапии:

Монохимиотерапия:

- 5-фторурацил: 800 мг/м²/сут в виде непрерывной 120-часовой инфузии.
- Капецитабин: 2 500 мг/м²/сут, внутрь с 1-го по 14-й дни, каждые 3 недели.

Полихимиотерапия:

CF:

цисплатин 75–100 мг/м² в 1-й день.

5-фторурацил непрерывная 120-часовая инфузия 1 000 мг/м²/сут.

Курс повторяют каждые 3–4 недели.

ECF:

эпирубицин 50 мг/м² либо доксорубицин 40 мг/м² в 1-й день;

терапии по программе XELOX (CAPOX) или FOLFOX. При противопоказаниях к применению оксалиплатина возможна монотерапия капецитабином в течение полугода (учитывая отсутствие препарат S1).

Роль трастузумаба в адьювантной терапии HER2 позитивного рака желудка изучается. Поэтому пока не рекомендуется его применение по данным показаниям.

Периоперационная химиотерапия. Показанием к проведению терапии являются опухоли pT2-4 N0-2.

Проводят 2-3 курса полихимиотерпии режимами CF, ECF, ECX или OX, далее, при отсутствии признаков нерезектабельности, выполняют операцию с последующими еще 3–4 циклами аналогичной химиотерапии (суммарно 6 курсов).

Эффективность периоперационной химиотерапии у больных раком желудка была впервые показана в исследовании MAGIC, которое включало также больных с резектабельным кардиоэзофагеальным раком и аденокарциномой пищевода. Проведение комбинированного лечения позволило улучшить 5-летнюю выживаемость с 23 до 36 %. В схожем французском исследовании периоперационная химиотерапия по программе CF привела к достоверному увеличению 5-летней выживаемости с 24 до 38 %. Все это послужило основанием для включения периоперационной химиотерапии в стандарты лечения больных раком желудка во многих европейских странах.

Послеоперационное химиолучевое лечение:

- 5-фторурацил 425 мг/м^2 и лейковорин 20 мг/м^2 с 1-го по 5-й дни;
- с 28-го дня лучевая терапия 45 Гр (5 дней в неделю 5 недель фракциями по 1,8 Гр) + 5-фторурацил 400 мг/м^2 и лейковорин 20 мг/м^2 в первые 4 и последние 3 дня лучевой терапии;
- через месяц после окончания лучевой терапии проводят еще 2 цикла: 5-фторурацил 425 мг/м^2 и лейковорин 20 мг/м^2 с 1-го по 5-й дни с интервалом 28 дней.

Послеоперационная химиолучевая терапия является в США одной из лечебных опций у больных раком желудка, начиная с T2. Рандомизированное исследование INT-0166 показало достоверное увеличение общей (50 против 41 %) и безрецидивной (48 против 31 %) 3-летней выживаемости в группе комбинированного лечения. Между тем, объем хирургического лечения в данном исследовании был неадекватным у большинства больных: расширенная лимфаденэктомия D2 была выполнена лишь у 10 % больных, лимфаденэктомия D1 – у 36 %, а у 54 % больных объем лимфодиссекции характеризовался как D0, при этом частота местных рецидивов в группе только хирургического лечения достигала 64 %. Токсичность химиолучевого лечения была высокой. Отсутствие в контрольной группе химиотерапии не позволяет достоверно судить, что привело к улучшению выживаемости – химиотерапия или лучевая терапия.

Симптоматическая терапия. Целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» (от англ. best supportive care) являются профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. В случае рака желудка меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

Кровотечение. Кровотечение является частым осложнением рака желудка. Пациентам с острым кровотечением (рвота кровью или мелена) необходимо выполнить срочное эндоскопическое исследование. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза возможна попытка ангиографической эмболизации, а также дистанционная лучевая терапия (однократное облучение в дозе 15 Гр).

Опухолевый стеноз:

- Эндоскопическое устранение обструкции (реканализация, бужирование).
- Баллонная дилатация.
- Установка саморасправляющегося стента в зону опухолевого стеноза.
- Оперативное лечение (гастроэюностомия, паллиативная резекция/гастрэктомия у отдельных пациентов).
- Чрескожная эндоскопическая или интервенционная гастростомия для питания больных с дисфагией*.
- Эндоскопическая или хирургическая еюностомия у больных со стенозом на уровне средней или нижней трети желудка.

Лечение болевого синдрома:

- Дистанционная лучевая терапия.
- Медикаментозная терапия.
- Локорегионарная анестезия.

Лечение асцита:

- Диуретики.
- Лапароцентез.

Лечение тошноты/рвоты:

- Декомпрессия желудка.
- Медикаментозная терапия.

* Перед выполнением гастростомии необходимо дренировать асцит для уменьшения риска инфекционных осложнений.

цисплатин 60 мг/м² в 1-й день;
5-фторурацил 200 мг/м²/сут постоянная внутривенная инфузия.
Курс повторяют каждые 3 недели.

FOLFOX:

оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день;
лейковорин 400 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день;
5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно струйно, 1-й день, затем 5-фторурацил 2 400 мг/м² 46-часовая непрерывная инфузия в 1–3-й дни.
Курс повторяется каждые 2 недели.

FOLFIRI:

иринотекан 180 мг/м² в 1-й день;
лейковорин 400 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день;
5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно струйно, 1 день, затем 5-фторурацил 2 400 мг/м² 46-часовая непрерывная инфузия в 1–3-й дни.
Курс повторяется каждые 2 недели.

XP:

цисплатин 80 мг/м² в 1-й день;
капецитабин 2 000 мг/м² в день 1–14 дни.
Курс повторяется каждые 3 недели.

EOX:

эпирубицин 50 мг/м² либо доксорубицин 40 мг/м² в 1-й день;
оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день капецитабин 1300 мг/м² в день постоянно.
Внутривенные введения химиопрепаратов повторяется каждые 3 недели.

CapOX (XELOX):

оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно в 1-й день;
капецитабин 2 000 мг/м² в день 1–14-й дни.
Курс повторяется каждые 3 недели.

DCF:

доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день;
цисплатин 75 мг/м² в 1-й день;
5-фторурацил длительные инфузии 750 мг/м²/сут в 1–5-й дни.
Курс повторяется каждые 3 недели.

XP + Трастузумаб (только у больных с гиперэкспрессией HER2/neu в опухоли):

цисплатин 80 мг/м² в 1-й день;
капецитабин 1000 мг/м² 2 раза в день 1–14-й дни цикла;
трастузумаб 8 мг/кг (нагрузочная доза) в 1-й день, далее – в поддерживающей дозе 6 мг/кг в 1-й день.
Курс повторяется каждые 3 недели.

Проведение мультивариантного анализа степени влияния прогностических факторов на отдалённые результаты лечения установило, что из всех вышеперечисленных факторов только локализация опухоли и степень поражения лимфатических узлов метастазами в наибольшей степени определяют 5-летнюю выживаемость пациентов. Если при отсутствии метастазов в лимфатических узлах общая 5-летняя выживаемость в целом составляет 75 %, то метастатическое поражение юкстаопухолевых лимфатических узлов снижает 5-летнюю выживаемость до 28 %, а отдаленных – до 7 %.

Из хирургических факторов на отдаленные результаты лечения достоверно влияют наличие опухолевых клеток по краю резекции органа и неадекватный объем лимфаденэктомии. При наличии клеток рака в проксимальном или дистальном краях резекции медиана выживаемости больных снижается до 9,5 месяцев по сравнению с 36 месяцами в случае отсутствия таковых.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Периодичность наблюдения. Не показано, что интенсивность наблюдения с целью раннего выявления рецидива/прогрессирования заболевания влияет на отдаленные результаты.

В первые 1–2 года физикальный осмотр и сбор жалоб рекомендуется проводить каждые 3–6 месяца, на сроке 3–5 лет – 1 раз в 6–12 месяцев. После 5 лет с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб. У больных с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

Объем обследования:

- Анамнез и физикальное обследование.
- Развернутый клинический и биохимический анализ крови (по клиническим показаниям).
- ЭГДС (по клиническим показаниям) УЗИ или КТ органов брюшной полости (по клиническим показаниям).
- Рентгенография органов грудной клетки (по клиническим показаниям).
- Онкомаркеры (если были повышены исходно) (по клиническим показаниям).
- Контроль нутритивного статуса, рекомендации по лечению нутритивной недостаточности.

ПРОГНОЗ

Отдаленные результаты лечения больных раком желудка зависят от целого ряда факторов, которые можно разделить на клиничко-морфологические и хирургические. В первую очередь, 5-летнюю выживаемость определяет стадия опухолевого поражения.

Результаты лечения больных раком желудка значительно отличаются в разных странах мира, что объясняется особенностями разных хирургических школ и преимущественной приверженностью чисто хирургическому или комплексному методу лечения.

Так, если 5-летняя выживаемость, по данным большинства японских авторов, составляет 98 % при I стадии заболевания, 85 % – при II, и 52 % – при III стадии, то в Англии эти показатели соответственно составляют 70, 30 и 7 %.

Факторы прогноза: локализация, диаметр опухоли, TNM, вовлечение серозной оболочки, гистологический тип опухоли и количество метастазов в лимфатических узлах.

CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer / Q. Liu, M. Teh, K. Ito [et al.] // *Modern Pathology*. – 2007. – Vol. 20, № 12. – P. 1286–1297.

Choi, In-Seon Epigenetic alterations in gastric carcinogenesis / In-Seon Choi, Tsung-Teh Wu // *Cell Research*. – 2005. – № 15. – P. 247–254.

Correa, P. A model for gastric cancer epidemiology / P. Correa, W. Haenszel, C. Cuello [et al.] // *Lancet*. – 1975. – Vol. 12, N 2. – P. 58–60.

Hudler, P. Genetic Aspects of Gastric Cancer Instability / P. Hudler // *The Scientific World Journal*. – 2012. – URL: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/761909/> (дата обращения: 31.01.2015).

Imai, K. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetic and epigenetic / K. Imai, H. Yamamoto // *Carcinogenesis*. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 673–680.

McLean, M.H. Genetics of gastric cancer / M.H. McLean, E.M. El-Omar // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2014. – № 11. – P. 664–674.

THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling / S. Förster, S. Gretschel, T. Jöns [et al.] // *Modern Pathology*. – 2011. – Vol. 24, № 10. – P. 1390–1403.

Список использованной литературы

Гарин, А.М. Обзор возможностей химиотерапии рака желудка / А.М. Гарин, И.С. Базин, М.Н. Нариманов // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 22. – С. 989–991.

Гурцевич, В.Э. Герпесвирусы: вирус Эпштейна–Барр в кн. Канцерогенез / В.Э. Гурцевич. – М.: Научный мир, 2000. – 204 с.

Имянитов, Е.Н. Молекулярные механизмы опухолевого роста / Е.Н. Имянитов // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 117–128.

Кардиоэзофагеальный рак: классификация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза / М.И. Давыдов, И.Н. Туркин, И.С. Стилиди [и др.] // Вестник Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н. Блохина РАМН. – М.: Наука, 2003. – С. 82–89.

Копнин, Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены в кн. Канцерогенез / Б.П. Копнин. – М.: Научный мир, 2000. – 289 с.

Мерабишвили, В.М. Аналитическая эпидемиология рака желудка / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2013. – № 5. – С. 565–570.

Предрак и рак желудка: этиология, патогенез, морфология, лечебный патоморфоз / И.В. Василенко, В.Д. Садчиков, К.А. Галахин [и др.]. – К.: Книга плюс, 2001. – 232 с.

Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы) / А.В. Белковец, О.В. Решетников, С.А. Курилович [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Т. 62, № 2. – С. 56–64.

Тюляндин, С.А. Asco 2003: рак желудка. – URL: <http://www.rosoncweb.ru/library/asco/39/01/htm> (дата обращения: 29.01.2016).

Черноусов, А.Ф. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка / А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов, Э.А. Годжело. – М.: ИздАТ, 2002. – 256 с.

Черноусов, А.Ф. Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка / А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов. – М.: ИздАТ, 2000. – 160 с.

Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2013. – 289 с.

Щепотин, И.Б. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению / И.Б. Щепотин, С.Р. Эванс. – Киев: Книга Плюс, 2000. – 227 с.

Экспрессионные характеристики диффузного и кишечного типов рака желудка / М.В. Завьялова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Т. 51, № 3. – С. 67–73.

Экспрессия с-erbB-2 (HER2/neu) при раке желудка: клинико-морфологические особенности / А.С. Зенюков, Т.Ф. Боровская, И.С. Стилиди [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – Т. 43, № 1. – С. 5–10.

Aberrant methylation of integrin $\alpha 4$ gene in human gastric cancer cells / J. Park, S-H. Song, T.Y. Kim [et al.] // Oncogene. – 2004. – № 23. – P. 3474–3480.

*Расулов Родион Исмагилович
Дворниченко Виктория Владимировна
Батороев Юрий Климентьевич*

**РАК ЖЕЛУДКА:
ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ
В СВЕТЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Практическое пособие

Корректор Е.С. Пономарева
Оператор электронной верстки О.Б. Борисова

Формат 60x84 1/16. Гарнитура Arial. Бумага SvetoCopi.
Уч.-изд. л. 2,8. Тираж 100. Заказ 1/21.

Отпечатано в РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО.
664079, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, к. 302.
Тел.: (3952)46-69-26. E-mail: igiuvpress@yandex.ru