

Рак желудка: различные варианты заболевания

Белова Г.В., Руденко О.С.

Многопрофильный медицинский центр Банка России

*«Я был здесь, но я был и там тоже,
завороженный, и в то же время испуганный
бесконечным разнообразием жизни...»*
Фрэнсис Скотт Фицджеральд. Великий Гэтсби

Цель обзора. Анализ прогностической значимости гистологических типов рака желудка для определения характера течения заболевания, а также путей и скорости метастазирования.

Основные положения. «Кишечный тип» рака желудка обладает большей пролиферативной способностью и меньшей скоростью метастазирования. «Диффузный тип» рака желудка – меньшей пролиферативной способностью и быстрым метастазированием. В основе ранних морфологических изменений лежат молекулярно-генетические изменения, обеспечивающие предопухолевую прогрессию. У пациентов с повышенным канцерогенным потенциалом усиливаются процессы пролиферации, снижается активность апоптоза. Данные изменения выявляются иммуногистохимическим методом: мутация генов-супрессоров опухоли (PCNA, Ki-67, p53), контролирующая переход клетки из фазы G1 в S, уменьшается апоптоз (bcl-2, Bax), увеличивается экспрессия онкопротейнов C-erb B2 и муцина Muc-2, снижение экспрессии Muc-5AC. Пациенты с высокими показателями предрасположенности к канцерогенезу требуют постоянного динамического эндоскопического наблюдения, не реже 1 раза в полгода с проведением тщательного эндоскопического осмотра с прицельной множественной биопсией из всех подозрительных участков слизистой оболочки.

Заключение. Таким образом, диагностированный морфологический тип рака желудка и его локализация позволяют предположить дальнейшее развитие заболевания и скорость метастазирования, что является ключевыми моментами в выборе тактики ведения данной крайне тяжелой группы пациентов.

Ключевые слова: рак желудка, кишечный и диффузный типы, кардио-эзофагеальный переход, метастазирование.

Рак желудка (РЖ) – 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. Ежегодно в Российской Федерации регистрируют около 39 тыс. новых случаев рака желудка и более 34 тыс. больных умирает от этого заболевания. Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст старше 70 лет [3].

Сохраняет свое значение классификация рака желудка, предложенная в 1965 г. P. Lauren. В ней выделяется два типа рака желудка – «кишечный» и «диффузный», различающихся по морфогенезу, гистоструктуре, фенотипу, биологическому поведению [4]. Развитие кишечного типа рака связывают с инфекцией *Helicobacter pylori* (Hр), а снижение процента распространения его с широким применением антигеликобактерной терапии (АГБТ) [1, 2, 3].

В 1965 P. Lauren, предложил классификацию рака желудка при которой все формы заболевания делятся на 2 типа, на основании гистологической природы: интестинальный (кишечный) и диффузный рак. Данная классификация основывается на способности клеток опухоли формировать железистоподобные комплексы.

Клетки рака интестинального типа представлены дифференцированными аденокарциномами и образуют тубулярные и сосочковые структуры.

Диффузный тип рака состоит из разбросанных среди грубой стромы изолированных клеток, иногда образующих солидные структуры. Этот тип рака представлен недифференцированным и перстневидно-клеточным раком и малодифференцированными аденокарциномами. В цитоплазме некоторых клеток определяется секреция слизи (мукоида или муцина). Этот тип рака желудка не имеет четких границ, для ранней формы характерен стелющийся инфильтрирующий рост в слизистой оболочке на большом протяжении.

Опухоли, которые содержат приблизительно равные количества интестинального и диффузного компонентов, называют «смешанными» карциномами.

Сравнение гистотипа рака желудка и степени злокачественности показало, что относительно низкий уровень злокачественности присущ «интестинальному» типу рака, а более высокий – диффузному. Это связано с тем, что раковые клетки последнего типа слабо связаны между собой и легче распространяются по лимфатическим протокам и межтканевым пространствам.

Эпителий желудка обладает горизонтальной анизоморфностью и опухолевые клетки распространяются вдоль базальной мембраны и в самые ранние фазы распространяется на собственную пластинку слизистой оболочки с ее инвазией. Это связано с очень рыхлой соединительной тканью в собственной пластинке, неспособной противостоять инвазии [1,4]. При кардиоэзофагеальном раке и раке кардии чаще встречается «диффузный тип», что характеризуется стертой клинической картиной, но быстрым метастазированием.

Интестинальный и диффузный типы имеют особенности клинического течения и биологического поведения, отличаются прогностически. Считается, что интестинальный тип рака желудка возникает главным образом под действием экзогенных канцерогенных факторов, а диффузный в значительной мере связан с индивидуальными, генетическими особенностями организма (Cогrea P., Shiao Y., 1994). Диффузный тип рака желудка наблюдается у лиц более молодого возраста, он чаще, чем интестинальный, поражает тело желудка [8,9,10,14].

Различия в клиническом течении двух основных типов рака желудка объясняются морфологическими особенностями опухолей. Высокая пролиферативная активность клеток «кишечного» рака определяет высокую скорость их роста. Быстрое клиническое течение рака интестинального типа определяет его ранние клинические проявления, а тесная связь клеток ведет к меньшей инвазивности, чем обеспечивается возможность радикальной операции. Диффузный тип рака обладает более низкой пролиферативной активностью, что определяет длительность латентного течения таких опухолей. Слабая связь клеток друг с другом ведет к высокой инвазивности диффузного рака, что определяет больший объем радикального оперативного вмешательства и объясняет более низкий процент 5-летней выживаемости [3].

Интестинальный тип рака развивается преимущественно на фоне атрофии слизистой оболочки желудка, вызванной финальными проявлениями гастрита. При диффузном раке в основном наблюдаются неатрофические формы хронического гастрита или гипертрофия слизистой оболочки (гипертрофический гастрит) [5,6,7].

Особое место занимает рак зоны пищеводно-желудочного перехода. J. Siewert и соавт. (1996) предложена универсальная классификация аденокарциномы этой зоны, которая объединяет: рак дистальной трети пищевода, рак проксимального отдела желудка с переходом на пищевод (истинный кардиоэзофагеальный рак) и рак субкардии. Данная классификация аденокарцином пищеводно-желудочного перехода, удобна для стандартизации и, соответственно, выбора лечения (рис 1).

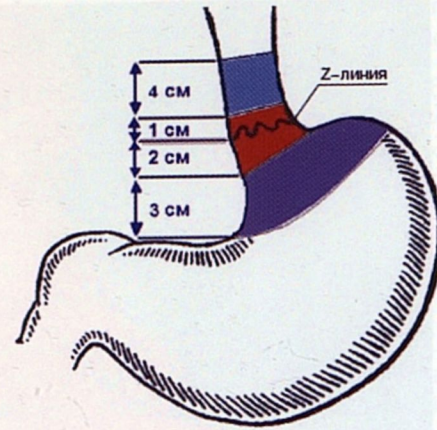


Рис. 1. Типы аденокарциномы проксимального отдела желудка по J.R. Siewert et al. (1996)

Тип I – аденокарцинома дистального отдела пищевода, эпицентр которой расположен в пределах от 1 до 5 см выше зоны пищеводно-желудочного перехода (Z-линии) с возможностью распространения через последнюю в сторону желудка. Данный тип составляет около 80 % случаев кардиоэзофагеального рака, развивается из метаплазированного эпителия пищевода (пищевод Барретта) и в основном соответствует «интестинальной» форме опухоли по классификации Laugen. При этом типе опухоли прорастание на серозную оболочку относительно невысокий.

Тип II – аденокарцинома зоны пищеводно-желудочного перехода (истинный рак кардии); эпицентр ее расположен в пределах 1 см проксимальнее (орально) и 2 см дистальнее от Z-линии. Этот тип рака развивается из эпителия кардиального отдела желудка, значительно реже - из метаплазированного цилиндрического эпителия пищевода. Частота пищевода Барретта при II типе составляет около 10 %. При этом типе преобладает диффузная форма опухоли по классификации Laugen и невысокий уровень инвазии в серозную оболочку (29 %).

Тип III – наиболее неблагоприятный в прогностическом плане. Опухоль локализуется в субкардиальном отделе желудка от 2 до 5 см аборально от Z-линии (рис. 2 а, б).

Возможен переход рака в дистальный отдел пищевода. Частота пищевода Барретта при этом типе рака составляет лишь 2 %. При этом типе наиболее высок удельный вес недифференцированных и диффузных форм рака (по Laugen), инвазии серозной оболочки, лимфогенных и отдаленных метастазов.

На основании результатов лечения более чем 1600 пациентов (за период с 1982 по 2003 г.) J. Siewert и соавт. (2006) установили, что наилучшим прогнозом характеризуется I тип кардиоэзофагеального рака, возникший на фоне пищевода Барретта (интерстициальный рак). Хуже прогноз при II типе. При III типе кардиоэзофагеального рака отмечаются наихудшие

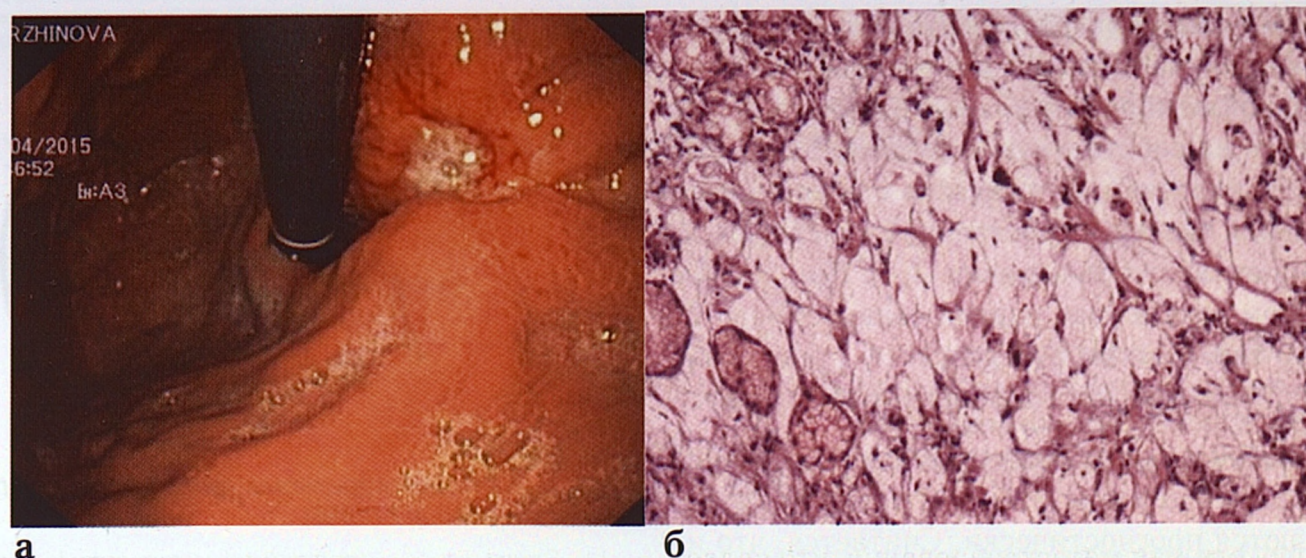


Рис.2 Перстневидноклеточный рак желудка: а-эндифото, б-гистограмма, окраска гематоксилин- эозин, х 200

результаты лечения, что обусловлено преобладанием опухолей диффузного типа с более высокой частотой вовлечения серозной оболочки и наличием лимфогенных метастазов [4].

Частота лимфогенного метастазирования увеличивается по мере вовлечения в опухолевый процесс пищевода. При локализации опухоли лишь в проксимальном отделе желудка, без перехода на пищевод, частота лимфогенного метастазирования составляет 41,4 %, при инфильтрации розетки кардии она возрастает до 56,7 %, а при переходе на пищевод – 68,0 % [4].

Учитывая локализацию рака и его гистологический тип можно предполагать развитие метастазирования. У 60–80% больных с впервые установленным диагнозом рака определяются III–IV стадии заболевания. Одним из перспективных направлений является выявление предраковых состояний [6].

Под предраковыми изменениями понимают морфологические изменения ткани, в которой рак может возникнуть с большей вероятностью, чем в нормальной ткани. К таким изменениям в желудке относятся кишечная метаплазия и дисплазия эпителия[1]. Не каж-

дое предраковое изменение трансформируется в рак, поскольку одним из главных составляющих факторов «финала» – рака является наличие генетической расположенности.

При спорных диагностических ситуациях используются иммуногистохимические исследования.

Множественные интерпопуляционные исследования, проведенные в течение первого десятилетия XXI-го века, продемонстрировали что с нарастанием предопухолевых изменений, нарастает и заболеваемость раком [2].

Развитию ранних стадий рака желудка предшествуют молекулярно-биологические изменения, обеспечивающие предопухолевую прогрессию. Усиливаются процессы пролиферации, снижается активность апоптоза. Данные изменения выявляются иммуногистохимическим методом: мутация генов-супрессоров опухоли (PCNA, Ki-67, p53), контролирующие переход клетки из фазы G1 в S, уменьшается апоптоз (bcl-2, Bax), увеличивается экспрессия онкопротеинов C-erb B2 и муцина Muc-2, снижение экспрессии Muc-5AC. Пациенты с высокими показателями предрасположенно-

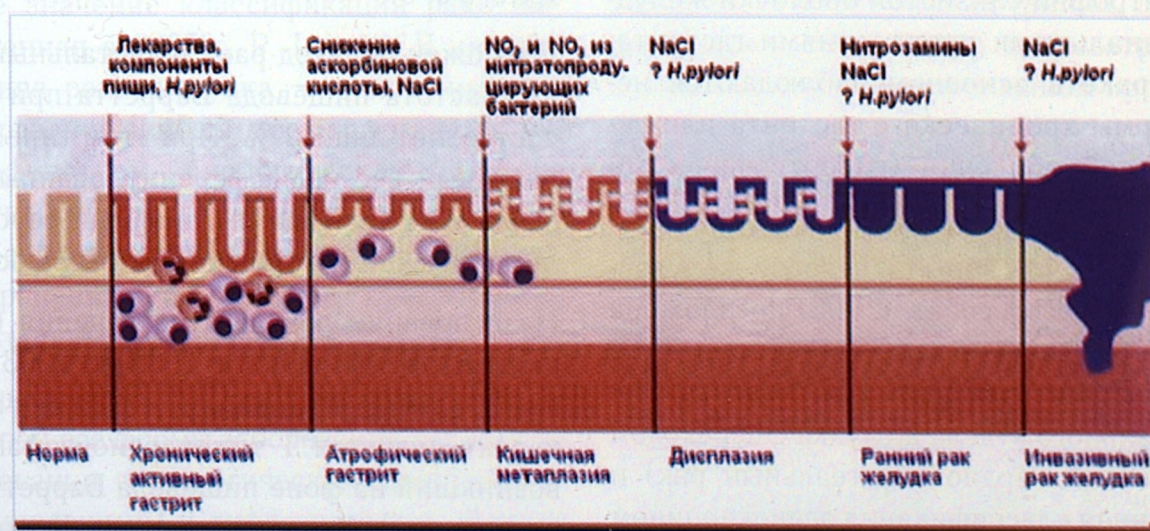


Рис 3. Каскад Correa - последовательное развитие аденокарциномы желудка путем прогрессирувания предраковых изменений слизистой оболочки

сти к канцерогенезу требуют постоянного динамического эндоскопического наблюдения, не реже 1 раза в полгода с проведением тщательного эндоскопического осмотра с прицельной множественной биопсией из всех подозрительных участков слизистой оболочки.

Внедрение методов эндоскопической диссекции ранних форм рака позволяет предотвратить прогрессирование заболевания. К сожалению, высокотехнологические методы не являются широкодоступными [2].

Заключение. Таким образом, выявленный морфологический тип рака желудка и его локализация позволяют предположить дальнейшее развитие заболевания и скорость метастазирования, что является ключевыми моментами в выборе тактики ведения данной крайне тяжелой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аруин Л. И., Капуллер Л.Л., Иваков В. А. « Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника».
2. Белова Г.В. Мельченко Д.С., Коваленко Т.В. и соавторы «Каскад Correa : эндоскопические и иммуногистохимические параллели.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2012. №10. С 17-21.
3. Бесова Н.С., Бяхов М.Ю., Горбунова В.А., Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка. 2014 г.
4. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология 2010. - 920 с.
5. Мосийк Л.Н. Хронический гастрит: современный взгляд на проблему // Газета «Новости медицины и фармации» 21 (349) 2010.
6. Костюкевич О.И., Карагодина Ю.Я.. Ранняя диагностика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта.
7. Януль А.Н., Любутина Г.П. Система OLGA-2008: современная Международная гистологическая классификация хронических гастритов // Журнал «Военная медицина», Минск, 2011, № 3, С. 12-21.
8. Ruge M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E., Fiocca R., Geboes K., Genta R.M. et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial // Digestive and Liver Disease. — 2008. Vol. 40. P. 650-658.
9. Ruge M., De Boni M., Pennelli G et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2010. Vol. 31. P.1104–1111.
10. Ruge M., Genta R.M. Staging and grading of chronic gastritis // Human Pathology. — 2005. Vol. 36. P. 228-233.
11. Souza Rh.F., Spechler St.J. "Concepts in the prevention of Adenocarcinoma of the distal Esophagus and Proximal Stomach." CA Cancer J Clin 2005; 55: 334–351.
12. Dong Yi Kim, Jae Kyoong Joo, Seong Yeob Ryu, Young Kyu Park, Young Jin Kim, Shin Kon Kim. Clinicopathological characteristics prognosis of carcinoma of the gastric cardia // Dig Surg. 2006. № 23. P. 313-318.
13. Hulscher J.B.F., van Lanschot J.J.B. Individualised Surgical Treatment of Patients with an Adenocarcinoma of the Distal Oesophagus or Gastro-Oesophageal Junction // Dig Surg 2005. № 22. P.130-134.
14. Johansson J., Djerf P., Oberg S., Zilling T., von Holstein C. S., Johansson F. Walther B. Two Different Surgical Approaches in' the Treatment of Adenocarcinoma at the Gastroesophageal Junction // World Journal of Surgery 2008. № 32. P.1013-1020.

КОНТАКТЫ

Белова Галина Вячеславовна — д.м.н., зав. отделением эндоскопии многопрофильного медицинского центра Банка России, Москва
belovagv@inbox.ru