

Литература

1. Лопаткин Н.А., Максимов В.А., Ходырева Л.А. и др. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса // Урология. – 2009; 5: 50–4.
2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Экспер. и клин. урология. – 2011; 2–3: 6–7.
3. Джалилов Д.О., Мартов А.Г., Абдулаев Д.А. Эндоскопические методы лечения обструктивных осложнений радикальной простатэктомии // Мед. вестн. Башкортостана. – 2013; 2: 232–4.
4. Мартов А.Г., Абдулаев Д.А., Андронов А.С. и др. Эндоскопические методы лечения обструктивных осложнений брахитерапии // Мед. вестн. Башкортостана. – 2013; 2: 310–3.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные опухоли в России: статистика, научные достижения, проблемы // Казанский мед. журн. – 2004; 4: 241.
6. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики // Экспер. и клин. урология. – 2010; 1: 4–12.
7. Лепор Г. Есть ли место для минимально инвазивных технологий лечения рака предстательной железы? // Экспер. и клин. урология. – 2011; 2–3: 12–4.
8. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко С.В. и др. Осложнения радикальной простатэктомии и их эндоскопическая коррекция // Мат-лы V конгресса Рос. общества онкоурологов, 2010; с. 36–7.
9. Аполихин О.И., Чернышев И.В., Самсонов Ю.В. и др. Современный подход к лечению местно-распространенного и метастатического рака предстательной железы // Мат-лы V конгресса Рос. общества онкоурологов, 2010; с. 37–8.
10. Чернышев И.В., Жернов А.А., Поляков Н.В. и др. Оценка ближайших и отдаленных результатов радикального лечения локализованного рака предстательной железы // Мат-лы V конгресса Рос. общества онкоурологов, 2010; с. 114–5.
11. Roehl K., Han M., Ramos C.G. et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results // J. Urol. – 2004; 172 (3): 910–4.
12. Erdogru T., Teber D., Frede T. et al. Comparison of transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy using match-pair analysis // Eur. Urol. – 2004; 46 (3): 312–9.
13. Briganti A., Chun F., Salonia A. et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer // Eur. Urol. – 2006; 50 (5): 1006–13.
14. Loeb S., Roehl K., Helfand B. et al. Complications of open radical retropubic prostatectomy in potential candidates for active monitoring // Urology. – 2008; 72 (4): 887–91.

OBSTRUCTIVE COMPLICATIONS OF RADICAL PROSTATECTOMY AND METHODS OF THEIR ENDOSCOPIC CORRECTION

D. Dzhalilov¹; Professor A. Martov^{1,2}, MD; D. Abdullaev¹¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education²City Clinical Hospital Fifty-Seven, Moscow Healthcare Department, Federal Biomedical Agency, Moscow

The results of endoscopic diagnostic and treatment method were assessed in patients with locally advanced prostate cancer (PC) who had undergone radical prostatectomy (RPE). The investigation enrolled 65 patients diagnosed with Stage T1–T3 PC; After RPE, they were diagnosed as having complications, such as urethral and urethral cystoanastomotic strictures, artifacts at the anastomotic site, and scarring deformity of the bladder neck. Optimal treatment policy was defined in this category of patients.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, urethral cystoanastomotic stricture.

РЕЦИДИВЫ РАКА ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ЕГО РЕЗЕКЦИЮ. ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВОВ

А. Черноусов¹, академик РАМН, профессор,
Т. Хоробрых¹, доктор медицинских наук, профессор,
М. Немцова^{1,2}, доктор биологических наук, профессор,
Н. Чекунова¹, А. Удилова¹,
Д. Вычужанин¹, кандидат медицинских наук,
Р. Нурутдинов¹, кандидат медицинских наук, М. Рогаль¹
¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
²Медико-генетический научный центр РАМН
E-mail: vichy@list.ru

Для диагностики рецидива рака желудка используют комплекс молекулярно-генетических, иммуногистохимических и биохимических маркеров. Определение комплекса дополнительных молекулярно-генетических маркеров в послеоперационных биоптатах слизистой культи желудка, полученных при эндоскопическом исследовании, расширяет информацию о риске развития рецидива и генерализации процесса. Представлены молекулярно-генетические маркеры, которые могут быть использованы в дополнение к морфологическому и биохимическому исследованиям для мониторинга больных после хирургического лечения.

Ключевые слова: рецидив рака желудка, молекулярно-генетические маркеры, *CDH1*, *TP53*, *RUNX3*, *CDX2*, метилирование ДНК, микросателлитная нестабильность.

В России в структуре злокачественных опухолей рак желудка (РЖ) занимает лидирующие позиции, уступая лишь раку легкого. В 60% наблюдений рак поражает пилороантральный отдел желудка, поэтому субтотальная дистальная резекция является одной из наиболее часто выполняемых операций при радикальном хирургическом лечении рака выходного отдела желудка [10]. В настоящее время субтотальная дистальная резекция может быть выполнена без ущерба для радикальности при условии чистоты линии резекции и адекватной лимфаденэктомии [13]. На IV Международном конгрессе по раку желудка и на XVIII Всемирном конгрессе по хирургии желудочно-кишечного тракта лимфодиссекция D2 определена как стандартный объем радикального хирургического вмешательства, так как достоверно снижает частоту рецидивов и улучшает отдаленные результаты лечения; дальнейшее расширение объема операции при РЖ не приводит к улучшению показателей выживаемости [1].

Все большее значение в настоящее время придают функциональной хирургии, в частности реконструктивному этапу операции [29]. Требованиями к нему являются низкая частота послеоперационных осложнений, связанных с наложением анастомоза, а также физиологичность, обеспечивающая минимум постгастрорезекционных расстройств и минимальный риск развития метастатического рака культи желудка. Вопрос об оптимальном способе реконструкции после дис-

тальной резекции желудка окончательно не решен, каждая хирургическая школа решает его по-своему. Основными применяемыми в онкологической практике способами являются 1 и 2-й по Бильрот в их разнообразных вариантах и реконструкция по Ру.

Несмотря на большое число работ, посвященных резекции желудка при раке по Бильрот-I, отношение к ней онкологов и хирургов общего профиля остается настороженным. Признавая высокую физиологичность этой операции, большинство авторов отдают предпочтение разным модификациям способа Бильрот-II. Основным фактором, сдерживающим применение операции по Бильрот-I при раке, — устоявшееся мнение о ее якобы онкологической нерадикальности. Однако при правильной мобилизации желудка можно резецировать его сколь угодно большой объем и без натяжения наложить гастродуоденоанастомоз [29]. Многие хирурги пользуются реконструкцией по Бильрот-I без ущерба для радикальности. Японские авторы в своих программных руководствах рекомендуют субтотальную дистальную резекцию желудка по Бильрот-I как стандартную операцию [29]. По многим данным, субтотальная дистальная резекция по Бильрот-I при раке обеспечивает как необходимый объем резекции органа, так и хорошие непосредственные и отдаленные результаты, что подтверждено многочисленными исследованиями ближайших и отдаленных результатов [8].

Популяционные исследования выявили стойкое увеличение частоты опухолей проксимальной локализации и пищеводно-желудочного перехода [36]. Большинство исследователей характеризуют рак проксимального отдела желудка с распространением на пищевод как опухоль высококачественную, склонную к быстрому росту с переходом инфильтрации на пищевод и высоким индексом лимфогенного метастазирования в лимфатические узлы как брюшной полости, так и средостения [23].

Накопленный в мире опыт позволяет отметить, что на сегодня методом выбора в лечении рака проксимального отдела желудка остается хирургический. Согласно материалам Национального онкологического института (Токио, Япония) [27], проксимальная субтотальная резекция желудка может быть выполнена лишь при небольших размерах опухоли (с диаметром не более 4 см), локализующихся в проксимальном отделе без распространения на верхнюю треть тела желудка. При раннем раке верхней трети желудка ряд авторов считают субтотальную проксимальную резекцию онкологически адекватной операцией (Тер-Ованесов М.Д., 2007; Yoo C., 2004). Их оппоненты с целью увеличения объема лимфодиссекции или для улучшения функциональных результатов рутинно выполняют гастрэктомии (Oliveira F. и соавт., 1998; Piso P. и соавт., 2001; An J. и соавт., 2008).

Субтотальную проксимальную резекцию желудка и резекцию нижнегрудного отдела пищевода из трансхиатального доступа можно выполнять при раннем раке кардиального отдела желудка и экзофитных формах рака кардиального отдела желудка.

Проблема лечения рецидива РЖ возникла почти одновременно с зарождением хирургии рака желудка [3]. К настоящему времени как в отечественной, так и в зарубежной литературе накоплен достаточно большой опыт клинического и морфологического изучения рецидивирования ракового процесса.

РЖ сегодня классифицируется так:

- перитонеальная диссеминация;
- отдаленные гематогенные метастазы;

- локорегионарные рецидивы, локализующиеся в культе желудка, его ложе, перигастральных или забрюшинных лимфатических узлах [25].

К локорегионарным рецидивам относят: рецидив в оперированном желудке после субтотальной резекции; рецидив в области анастомоза после резекций желудка и гастрэктомии; внепросветный (экстраорганный) рецидив в зоне оперативного вмешательства — так называемом ложе опухоли; метастазы в регионарные лимфатические узлы [17, 22]. В то же время ряд авторов трактуют это понятие шире, включая в него лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства (в том числе — мезентериальные и парааортальные) [17] и даже распространение процесса по верхнему этажу брюшной полости [25].

Изучение имеющихся данных свидетельствует о том, что частота рецидивов РЖ колеблется в широком диапазоне, поскольку зависит от распространенности первичной опухоли, ее биологических свойств и адекватности объема оперативного вмешательства. Анализ данных современных клинических и морфологических исследований показал, что появление или возобновление опухолевого роста в желудке, оперированном по поводу рака, является многофакторным, полиэтиологичным процессом. Местное возобновление опухолевого роста может быть следствием нерадикального лечения первичной опухоли с оставлением раковых клеток в крае резекции [2, 4].

Согласно данным Ю. Тимофеева, наличие опухолевых клеток по линии резекции не обязательно влечет за собой развитие рецидива, хотя его частота в этой группе в 1,6 раза выше, чем после радикальных операций [7].

А.В. Юдин считает решающим фактором развития рецидива в зоне резекции глубину инвазии первичного ракового очага. Увеличивают риск развития рецидива низкая степень дифференцировки опухоли и наличие фибропластической реакции в очаге. Ни особенности распространения раковых клеток по линии резекции, ни их количество, ни степень лимфоидной инфильтрации не оказывают достоверного влияния на развитие продолженного роста в крае резекции [11].

Рецидив может развиваться не только из оставшихся на линии резекции опухолевых клеток. Комплексы раковых клеток могут располагаться и вне зоны резекции в стенках органа (в лимфатических щелях и микрососудах, периневральных пространствах, распространяться по серозной оболочке, причем на значительное расстояние от основного очага) в виде так называемых пылевых микрометастазов и быть источником возобновления опухолевого роста [35]. Наиболее обширное внутрстеночное распространение наблюдается при инфильтративном росте и низкой степени дифференцировки [2]. Отмечено также, что благодаря более развитой сети лимфатических сосудов в проксимальных отделах желудка и пищеводе опухоль интенсивнее распространяется именно в этом направлении [9].

В ряде случаев реализация субклинических микрометастазов в регионарных лимфатических узлах, оставшихся вследствие нерадикально выполненной лимфодиссекции, или рост оставшихся после нерадикальной резекции опухолевых элементов в окружающих органах становятся источником экзогастральных рецидивов, располагающихся в зоне регионарного лимфогенного метастазирования РЖ и иногда прорастающих стенки желудка или поперечной ободочной кишки [26].

Показано также, что рак кардиального отдела желудка дает лимфогенные метастазы в 1,5 раза чаще, чем рак тела

желудка, и в 2 раза чаще, чем пилороантральный [30]. По данным разных авторов, частота экстраорганных рецидивов колеблется от 15,5 до 50% [25]. Морфологической предпосылкой к развитию таких рецидивов являются субклинические микрометастазы в регионарных лимфатических узлах.

Проблема предотвращения возобновления опухолевого роста тесно связана с выявлением факторов риска (ФР) развития рецидива. По данным Landry и соавт., частота развития локорегионарного рецидива возрастает с увеличением стадии опухолевого процесса: частота рецидива в ложе желудка выше при инфильтрации опухолью серозной оболочки независимо от наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах и максимальна (41%) при прорастании в окружающие органы и ткани [25]. Частота рецидива — 45% при T3–4 и 19% при T1–2. По данным С. Уоо и соавт., основанным на анализе 508 больных, независимыми ФР развития рецидива после радикальной операции являются метастазы в регионарных лимфатических узлах, прорастание опухолью серозной оболочки, инфильтративный рост опухоли, ее размер >4 см и проксимальная локализация [17].

Дополнительные ФР развития: локорегионарного рецидива — пожилой возраст, проксимальная локализация, инфильтративный рост опухоли и ее значительный размер; перитонеальных метастазов — молодой возраст, инфильтративный тип роста и низкая степень дифференцировки опухоли, выполнение гастрэктомии; гематогенных метастазов — пожилой возраст и значительный размер опухоли [17].

Современными клиническими и морфологическими исследованиями доказано, что местный рецидив может долгое время оставаться локорегионарным процессом, на чем и основана возможность проведения операций при рецидивах РЖ [5, 6].

Основной радикальной операцией при рецидиве РЖ после ранее выполненной дистальной резекции является экстирпация оставшейся части желудка. Экономная резекция оставшейся части желудка — недостаточно радикальная операция, поэтому показания к ней должны быть ограничены. Резектабельность существенно зависит от типа реконструкции, выполненной при первичной резекции желудка. Ряд авторов полагают, что возможность повторной радикальной операции в случае рецидива РЖ после резекции по Бильрот-I крайне мала (резектабельность — 25%). Резектабельность после операции по Бильрот-II с позадиободочным анастомозом на короткой петле — 45,8%, а при использовании длинной кишечной петли, расположенной также позадиободочно, — 55,0% [5].

По данным многих авторов, в том числе и РОНЦ, наиболее высокий показатель резектабельности отмечен после резекции желудка по Бильрот-II с впередиободочным анастомозом на длинной петле (76,0%) [3, 5].

Однако есть мнение, что выполнение резекции по Бильрот-I при условии адекватно выполненной лимфаденэктомии и отсутствии раковых клеток по линии отсечения препарата не влечет за собой развития большого количества рецидивов и показатели резектабельности значительно выше, чем при резекции по Бильрот-II.

Если предшествующая субтотальная дистальная резекция желудка с лимфодиссекцией в стандартном объеме выполнялась с соблюдением онкологических принципов, то при позднем рецидиве рака в оставшейся части желудка к регионарным путям метастазирования I и II этапов можно отнести левые паракардиальные лимфатические узлы, лимфатические узлы

в области коротких желудочных сосудов, ворот селезенки, селезеночной артерии, по ходу нижнедиафрагмальной артерии, а при гастроюнальном анастомозе — лимфатические узлы в брыжейке тощей кишки. С учетом этого повторная операция, как и операции по поводу первичного рака резецированного желудка, должна включать в себя расширенную лимфодиссекцию, спленэктомию и резекцию брыжейки анастомозированной кишки [3, 5].

К настоящему времени накоплен значительный опыт повторных операций при рецидиве кардиоэзофагеального рака. Для рецидива кардиоэзофагеального рака характерно местное и метастатическое распространение по обе стороны диафрагмы, поэтому оптимальным объемом повторного вмешательства следует считать экстирпацию оставшейся части желудка с высокой резекцией пищевода и абдоминомедиастинальной лимфодиссекцией [3].

Проблема рецидива РЖ неразрывно связана с задачей определения тактики лечения больных, у которых при гистологическом исследовании удаленного препарата обнаружены опухолевые клетки по линии резекции [6]. Установлено, что наличие опухолевых клеток по линии резекции не обязательно влечет за собой развитие рецидива. Превентивную резекцию анастомоза или экстирпацию оставшейся части желудка следует считать нецелесообразной, так как риск послеоперационных осложнений при ранней лапаротомии достаточно высок, а рецидивы возникают далеко не у всех больных. Основная масса больных погибают от отдаленных метастазов. Повторную операцию следует считать показанной лишь при выявлении интрамурального рецидива опухоли. Изучение эффективности консервативных методов (дистанционная или внутриволостная лучевая терапия, химиотерапия) профилактики рецидива у больных с резекцией в зоне опухолевой ткани показало, что они позволяют лишь отсрочить развитие рецидива на срок до 1 года, но не предупреждают его [6].

Повышение результативности лечения рецидива РЖ во многом связывают с улучшением диагностики и выявлением начальных стадий процесса, что диктует необходимость поиска дополнительных критериев и методов диагностики рецидива РЖ. Интенсивное развитие молекулярной медицины, вероятно, позволит не только в будущем лучше понять фундаментальные процессы канцерогенеза, но и уже сейчас помочь пациенту.

Каждая опухоль, несмотря на общие механизмы регуляции, уникальна; ее развитие и прогрессия модифицируются особенностями генома конкретного пациента. Поэтому не приходится ожидать обнаружения универсального маркера для диагностики злокачественной опухоли. Диагностика рецидива РЖ сегодня является задачей нескольких дисциплин — молекулярной генетики, биохимии и хирургии РЖ. Суть решения этой задачи состоит в поиске и использовании комплекса структурных (генетических) и функциональных (эпигенетических) маркеров, которые, будучи собранными в панель, позволят эффективно за более короткие сроки и с большей точностью диагностировать рецидив на самых ранних этапах его развития, дополнив гистологическое исследование [36, 37]. Использование комплекса молекулярных маркеров для анализа полученного с помощью эндоскопа биоптата слизистой культуры желудка у больных, оперированных по поводу рака, вероятно, даст возможность выявлять рецидив опухоли, не имеющий еще клинического проявления, и молекулярно-генетические изменения, характерные для облитерационного предрака.

За последнее время онкология получила неоспоримые свидетельства того, что причиной рака являются генетические и эпигенетические нарушения, происходящие в геноме нормальных клеток [31]. Канцерогенез представляет собой многоэтапный процесс, в результате которого накапливаются изменения в клетках и поломки в генах, такие, как точечные мутации, транслокации, приводящие к появлению химерных генов, делеции хромосомного материала или амплификация определенных локусов. Согласно последним данным, кроме генетических событий, важную роль в канцерогенезе играют эпигенетические модификации. Инактивация генов путем гиперметилирования их промоторной области считается важным эпигенетическим механизмом утраты генами-супрессорами функции опухолевого роста. Все эти повреждения накапливаются и приводят к развитию опухоли.

Сейчас мы располагаем достаточными знаниями о молекулярных механизмах канцерогенеза желудка, известны гены, роль которых в канцерогенезе желудка охарактеризована и убедительно доказана.

Е-кадгерин (CDH1). Е-кадгерин представляет собой белок клеточной адгезии, который экспрессируется в эпителиальных тканях и необходим для развития клеток и клеточной дифференцировки, а также для поддержания архитектуры эпителиальных слоев [14]. Отрицательная регуляция Е-кадгерина наблюдается при многих спорадических опухолях. Геминальные мутации гена *CDH1* приводят к развитию наследственного диффузного РЖ, частота которого – приблизительно 1–3% всех случаев РЖ [31]. Эпигенетическая инактивация *CDH1* вследствие метилирования промоторной области является ранним событием в развитии опухоли. Важно отметить, что метилирование промотора может служить механизмом, определяющим снижение экспрессии Е-кадгерина в случае спорадического диффузного РЖ [18].

Опухолевый протеин p53 (TP53). Ген опухолевого протеина *p53 (TP53)* чаще всего повреждается в опухолях человека. Это – ген опухолевой супрессии, который индуцирует блокировку клеточного цикла и апоптоз. Приблизительно в 50% опухолей разного типа отмечаются мутации 1 аллеля *p53*, что в комбинации с делецией 2-го аллеля приводит к полной утрате функции. Частота возникновения мутаций *TP53* при инвазивном РЖ достигает 77%, а мутационный спектр очень широк [16]. Показано, что мутации *TP53* чаще встречаются при опухоли кардиального отдела желудка, чем антрального; изменения этого гена часто выявляются также в участках предраковых поражений [34].

Runt-связанный фактор транскрипции 3 (RUNX3). *RUNX3* является геном-супрессором опухолевого роста и функционирует в широком диапазоне опухолей разного типа – от эпителиальных до мезенхимальных. Примерно 45–60% карцином желудка демонстрируют потерю экспрессии *RUNX3* в результате гемизиготной делеции или гиперметилирования промоторного участка [24]. При инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*, а также при таких повреждениях, как кишечная метаплазия и аденома желудка, было выявлено гиперметилирование *RUNX3*, что подтверждает его роль в развитии РЖ [20]. Давая антипролиферативный и апоптотический эффекты, *RUNX3* влияет и на прогрессию в метастазировании РЖ. Восстановление его функции приводило к сильному снижению перитонеального метастазирования, ингибированию экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGFA), снижению ангиогенеза при РЖ в эксперименте [33].

Каудально-связанный гомеобокс 2 (CDX2). *CDX2* представляет собой ген, который кодирует фактор транскрипции, специфичный для кишечника. Этот белок влияет на развитие кишечных клеток и их дифференцировку. *CDX2* стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток кишечного эпителия путем активации специфических генов, таких, как предшественник муцина-2 (*MUC2*), сахаразоизомальтаза (*SI*) и карбоновая ангидраза 1 (*CA1*), а также ингибирует рост клеток кишечного эпителия посредством активации *p21 (CDKN1A)*, циклинзависимого ингибитора киназы [12]. В норме *CDX2* экспрессируется в слизистой оболочке кишечника, в эпителиальных клетках желудка он не экспрессируется. Однако при кишечной метаплазии слизистой желудка отмечается наличие эктопической экспрессии *CDX2*, что позволяет предположить его участие в развитии кишечной метаплазии и последующем канцерогенезе. При дисплазии высокой степени и аденокарциномах желудка кишечного типа экспрессия *CDX2* возрастает [21].

Ген ERBB2. Повреждение гена *ErbB2* играет важную роль в развитии и прогрессировании любых эпителиальных опухолей [19, 28]. Амплификация гена *ErbB2* и его гиперэкспрессия выявлены при РЖ во многих исследованиях. Показано, что амплификация *ErbB2* чаще встречается при кишечном типе РЖ, чем при диффузном, и что РЖ с амплификацией *ErbB2* ассоциировался с неблагоприятным исходом [15, 32].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ КАК МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ГЕНОВ

Метилирование ДНК – это модификация цитозина путем присоединения метильной группы к углероду, расположенному в 5' положении в CpG-динуклеотиде, что приводит к образованию 5-метилцитозина. В опухолевых клетках метилирование ДНК принимает вид общего гипометилирования генома, возрастающего по мере повышения степени малигнизации, а также aberrантного гиперметилирования CpG-островков в определенных локусах генома. Наиболее вероятным следствием гипометилирования генома при канцерогенезе может быть усиление его нестабильности и повышение мутаторного потенциала клетки, что приводит к превращению проонкогенов в онкогены. В то же время aberrантное гиперметилирование инактивирует гены, сдерживающие клеточный рост и стимулирующие дифференцировку. Инактивация генов, отвечающих за репарацию нарушений ДНК, способствует созданию благоприятного фона для возникновения и дальнейшего прогрессирования опухолей (инвазии, метастазирования). Следует отметить, что дисбаланс метилирования в клетках может определяться еще до появления их злокачественной трансформации, что дает возможность использовать метилирование ДНК в качестве маркера ранней диагностики опухолевого роста.

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ

Микросателлитами называются ди-, три-, тетра- и пентануклеотидные повторы, равномерно распределенные по всему геному. Изменение длины этих повторов, вызванное нарушением систем репарации неспаренных оснований ДНК, определяется как микросателлитная нестабильность (МН). Частота МН при РЖ варьирует от 9,5 до 44% [19]. Примечательно, что при РЖ, ассоциированном с аденомой желудка, МН определяется существенно чаще, чем при карциномах без аденомы. РЖ с МН – хорошо изученный подтип опухолей, обладающий отличительными клинико-патологическими особенностями (антральная локализация,

кишечный тип, экспансивный характер роста, низкая частота метастазирования в лимфатические узлы и повышенная выявляемость) [15].

Таким образом, изучение молекулярно-генетических повреждений в опухолях желудка позволяет предложить для оценки клинического течения заболевания комплекс дополнительных диагностических и прогностических маркеров, которые можно выявить при исследовании полученных при эндоскопическом исследовании послеоперационных биоптатов слизистой культуры желудка. Дополнительные маркеры расширяют информацию о риске развития рецидива и генерализации процесса и могут использоваться для мониторинга больных после хирургического лечения в дополнение к морфологическому и биохимическому исследованию.

Литература

1. Василенко В.Х., Рапопорт С.И., Сальман М.М. Опухоли желудка // Клиника и диагностика. – М.: Медицина, 1999; 288 с.
2. Вашакмадзе Л.А. Рак проксимального отдела желудка (принципы уточняющей диагностики и выбор метода лечения). Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1991; 276 с.
3. Клименков А.А., Неред С.Н., Губина Г.И. Современные возможности хирургического лечения рецидива рака желудка. Мат-лы VIII Российского онкологического конгресса. – М., 2004; 13–6.
4. Клименков А.А., Ефетов В.М. Современные подходы в профилактике и лечении рака оперированного желудка. Тез. VIII Съезд онкологов УССР. – Донецк, 1990; 343–5.
5. Клименков А.А., Неред С.Н., Губина Г.И. и др. Сорокалетний опыт хирургического лечения рецидива рака желудка // Вестн. онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. – 1997; 4: 28–33.
6. Клименков А.А., Неред С.Н., Губина Г.И. Основные направления в изучении проблемы рака оперированного желудка // Вестн. РАМН. – 2001; 9: 71–4.
7. Тимофеев Ю.М. Клиническое течение рака желудка у больных с линией резекции в зоне опухолевой ткани. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1981; 214 с.
8. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка / М, 2000.
9. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Годжелло Э.А. Ранний рак и предопухольные заболевания желудка / М.: ИЗДАТ. – 2002; 253 с.
10. Чиссов В.И., Дарьялова С. Избранные лекции по онкологии. М., 2000; 670 с.
11. Юдин А.В. Рецидивы рака желудка у больных с линией резекции в зоне опухолевой ткани. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
12. Bai Y., Miyake S., Iwai T. et al. CDX2, a homeobox transcription factor, upregulates transcription of the p21/WAF1/CIP1 gene // Oncogene. – 2003; 22: 7942–9.
13. Braga M., Molinari M., Zuliani W. et al. Surgical treatment of gastric adenocarcinoma: impact on survival and quality of life. A prospective ten year study // Hepatogastroenterology. – 1996; 43 (7): 187–93.
14. Blair V., Martin I., Shaw D., Winship I. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management // Clin/ Gastroenterol/ Hepatol. – 2006; 4: 262–75.
15. Falchetti M., Saieva C., Lupi R. et al. Gastric cancer with high-level microsatellite instability: Target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival // Hum/ Pathol. – 2008; 39: 925–32.
16. Fenoglio-Preiser C., Wang J., Stemmermann G. et al. TP53 and gastric carcinoma: a review // Hum Mutat. – 2003; 21: 258–70.
17. Giuli R. Recurrence following curative resection for gastric cancer // J. Res. Surg., 2002.
18. Humar B., Blair V., Charlton A. et al. E-cadherin deficiency initiates gastric signet-ring cell carcinoma in mice and man // Cancer Res. – 2009; 69: 2050–6.
19. Honchel R., Halling K., Thibodeau S. Genomic Instability In Neoplasia. Amsterdam // Elsevier. – 1995; 6: 45–52.
20. Kim T., Lee H., Hwang K. et al. Methylation of RUNX3 in various types of human cancers and premalignant stages of gastric carcinoma // Lab. Invest. – 2004; 84: 479–84.
21. Kim H., Lee J., Freund J. et al. CDX-2 homeobox gene expression in human gastric carcinoma and precursor lesions // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006; 21: 438–42.
22. Lehnert T., Rudek B., Buhl K. et al. Surgical therapy for loco-regional recurrence and distant metastasis of gastric cancer // Eur. J.Surg. Oncol. – 2002; 28 (4): 455–61.
23. Lerut T., Coosemans W., De Leyn P. et al. Reflections on three Field Lymphadenectomy in Carcinoma of the Esophagus and Gastro-Esophageal Junction // Hep. Gastroenterol. – 1999; 46: 717–25.
24. Li Q., Ito K., Sakakura C. et al. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer // Cell. – 2002; 109: 113–24.
25. Maehara Y., Emi Y., Baba H. et al. Recurrences and related characteristics of gastric cancer // Br. J. Cancer. – 1996; 74 (6): 975–9.
26. Marelli D., Roveiello F., Manzoni G. et al. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study // World J. Surg. – 2002; 26 (9): 1160–5.
27. Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T. et al. Effectiveness of Systemic Lymph Node Dissection in Gastric Cancer Surgery. In Nishi M., Ichikawa H., Nakajima T., Maruyama K., Tahara E. Gastric cancer / Springer-Verlag. – 1993; 293–306.
28. Marx A., Tharun L., Muth J. et al. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer // Hum. Pathol. – 2009; 40: 769–77.
29. Manzoni G., Verlato G., Guglielmi A. et al. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer // Br. J. Surg. – 1996; 83 (11): 1604–7.
30. Mendes de Almeida J., Bettencourt A., Santos Costa C. et al. Curative surgery for gastric cancer: study of 166 consecutive patients // World J. Surg. – 1995; 19: 889–95.
31. Milne A., Carneiro F., O'Morain C. et al. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer // Hum. Genet. – 2009; 126: 615–28.
32. Park D., Yun J., Park J. et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer // Dig. Dis. Sci. – 2006; 51: 1371–9.
33. Sakakura C., Hasegawa K., Miyagawa K. et al. Possible involvement of RUNX3 silencing in the peritoneal metastases of gastric cancers // Clin. Cancer Res. – 2005; 11: 6479–88.
34. Shiao Y., Rugge M., Correa P. et al. P53 alteration in gastric precancerous lesions // Am. J. Pathol. – 1994; 144: 511–7.
35. Tanaka A., Watanabe T., Okuno K. et al. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer // Cancer. – 1994; 73 (3): 550–5.
36. Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the develop and prognosis of gastric cancer // World J. Gastroenterol. – 2006; 12: 192–8.
37. Wright C., Mathisen D., Wain J., Grillo H. et al. Evolution of treatment strategies for adeno-carcinoma of the esophagus and GE junction // Ann. Thorac. Surg. – 1994; 58: 1574–9.

RECURRENT GASTRIC CANCER IN PATIENTS UNDERGOING ITS RESECTION. DIAGNOSIS OF RECURRENCES

Professor **A. Chernousov**¹, MD, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **T. Khorobrykh**¹, MD; Professor **M. Nemtsova**^{1,2}, Doct. Biol. Sci.; **N. Chekunova**¹; **A. Udilova**¹; **D. Vychuzhanin**¹, Candidate of Medical Sciences, **R. Nurutdinov**¹, Candidate of Medical Sciences, **M. Rogal**¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

A set of molecular genetic, immunohistochemical, and biochemical markers is used to diagnose recurrent gastric cancer. To identify the set of additional molecular genetic markers in the postoperative gastric stump mucosal biopsy specimens obtained during endoscopic examination expands information on the risk of a recurrence and process generalization. The paper describes molecular genetic markers that may be used in addition to morphological and biochemical studies for monitoring patients after surgical treatment.

Key words: recurrent gastric cancer, molecular genetic markers, *CDH1*, *TP53*, *RUNX3*, *CDX2*, DNA methylation, microsatellite instability.