

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© МОЧАЛЬНИКОВА В.В., ПЕРЕВОЩИКОВ А.Г., 2019

*Мочальникова В.В., Перевощиков А.Г.*

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА И ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, 115478, Москва

*Для определения стратегии лечения раннего рака желудка (РРЖ) в настоящее время в мировой практике используются показания к эндоскопической резекции (ЭР), предложенные JGCA. Эти показания представлены рядом морфологических факторов РРЖ, которые коррелируют с низким уровнем лимфогенного метастазирования. Не все медицинские центры считают эти показания безопасными. Существуют публикации, подвергающие сомнению ценность этих морфологических факторов, а также неоднородность оценки. Также кроме общепризнанных показаний к ЭР JGCA исследователями были предложены другие алгоритмы отбора больных РРЖ с низким риском метастазирования для выполнения ЭР. Эти методы разрабатывались с использованием региональных стандартов на различных этнических группах и основывались на различных прогностических параметрах.*

*В нашем обзоре для изучения способов измерения морфологических факторов и безопасности показаний JGCA к ЭР были исследованы публикации в известных медицинских журналах на английском языке через компьютерный поиск. Поиск включал такие термины, как «ранний рак желудка», «прогностические факторы», «лимфогенное метастазирование», «эндоскопическая резекция РРЖ» и «абсолютные и расширенные показания к эндоскопической резекции». В обзор вошло 60 оригинальных исследований и метаанализов. В оригинальных исследованиях изучались корреляции демографических и морфологических характеристик опухоли и метастатического процесса, исследовались варианты и способы оценки морфологических факторов. В метаанализах исследовались корреляции результатов ЭР и хирургических операций РРЖ, сравнивался уровень безопасности абсолютных и относительных критериев эндоскопической резекции.*

*Источники: данные, использованные в этом обзоре, были в основном из статей PubMed, Web of Science, MedLine, опубликованных на английском языке. Поисковыми терминами были ранний рак желудка и метастазы в лимфатические узлы.*

**Ключевые слова:** *ранний рак желудка, факторы прогноза, метаанализ, абсолютные и расширенные критерии к эндоскопической резекции.*

**Для цитирования:** Мочальникова В.В., Перевощиков А.Г. Клинико-морфологические аспекты раннего рака желудка и оценка факторов прогноза лимфогенного метастазирования (обзор литературы). *Российский онкологический журнал.* 2019; 24 (1–2): 32–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-32-38>.

**Для корреспонденции:** Мочальникова Валерия Васильевна, врач-патологоанатом, «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, 115478, Москва. E-mail: [Mochalnikova70@yandex.ru](mailto:Mochalnikova70@yandex.ru).

*Mochalnikova V.V., Perevochsikov A.G.*

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF EARLY GASTRIC CANCER AND ASSESSMENT OF PROGNOSTIC FACTORS OF LYMPHOGENIC METASTASIS. (LITERATURE REVIEW)

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Russian Federation.

*To determine the strategy of treatment of EGC in the world today indications for endoscopic resection, proposed by JGCA, is being used. These indications are presented by a number of morphological factors of the EGC, which are correlate with a low level of lymphogenic metastasis. Not all of the medical centers think these indications are safe. There are publications that question the value of these morphological factors, as well as the heterogeneity of the assessment. Also, in addition to the generally recognized indications for ER JGCA, the researchers proposed other algorithms for the selection of EGS patients with low risk of metastasis to perform ER. These methods were developed using regional standards for different ethnic groups and based on different prognostic parameters.*

*In our review, publications in well-known medical journals in English found through computer search were investigated to study the ways of measuring morphological factors and the safety of jgca readings to ER. The search included such terms as “early gastric cancer”, “prognostic factors”, “lymphogenic metastasis”, “endoscopic resection of the PANCREAS” and “absolute and extended indications for endoscopic resection”. The review includes 60 original studies and meta-analyses. In the original studies, the correlation of demographic and morphological characteristics of the tumor and metastatic process were studied, the variants and methods of evaluation of morphological factors were investigated. The meta-analyses researched the correlation between ER and BREAST surgery, compared the level of safety of absolute and relative criteria of endoscopic resection.*

*Data sources: the data used in this review were mainly taken from PubMed, Web of Science, MedLine articles published in English. Search terms were early gastric cancer and lymph node metastases.*

**Key words:** *early gastric cancer, prognostic factors, meta-analysis, absolute and extended criteria for endoscopic resection.*

**For citation:** Mochalnikova V.V., Perevochikov A.G. Clinical and morphological aspects of early gastric cancer and assessment of prognostic factors of lymphogenic metastasis. (literature review). *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2019; 24 (1–2): 32–38. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-32-38>.

**For correspondence:** Valeria V. Mochalnikova, pathologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Russian Federation. E-mail: [Mochalnikova70@yandex.ru](mailto:Mochalnikova70@yandex.ru).

**Information about authors:**

Mochalnikova V. V., <https://orcid.org/0000-0001-5275-7134>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 26 September 2019

Accepted 17 October 2019

В настоящее время рак желудка занимает 5-е место в структуре онкологических заболеваний, уступая раку лёгкого и раку молочной железы, и 3-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний [1]. В 1962 г. JGCA впервые ввело в мировую практику термин «ранний рак желудка» (РРЖ), отражающий не только степень развития опухолевого процесса, но и прогноз заболевания. В настоящее время по определению ВОЗ и JGCA под термином «ранний рак желудка» рассматривается рак желудка, растущий в пределах слизистой оболочки и подслизистого слоя, независимо от наличия или отсутствия метастазов в лимфатических узлах [2]. В 2005 г. Парижская эндоскопическая классификация поверхностных опухолей ЖКТ [3] в целях определения эндоскопической резектабельности опухоли модифицировала термин «РРЖ», предложив использовать его при эндоскопическом исследовании в случаях отсутствия метастатического поражения.

Низкий риск метастазирования РРЖ и совершенствование эндоскопической хирургии позволили разработать метод эндоскопической резекции (ЭР) поражённого фрагмента слизистой и подслизистой оболочки желудка и избежать расширенной хирургической операции. Это кардинальным образом улучшило качество жизни пациентов, снизило затраты на лечение и уменьшило частоту послеоперационных осложнений [4]. Важнейшими условиями для определения тактики лечения в пользу ЭР стали техническая возможность удаления опухоли и выявление метастатического процесса, встречающегося в 3-10% случаев РРЖ [2, 5, 6].

Тем не менее на сегодняшний день не существует клинических возможностей достоверного выявления метастазов у больных РРЖ на дооперационном этапе. Многочисленные классические и инновационные методы клинических исследований не показали должных результатов. Так, например, при дооперационном обследовании 327 пациентов с РРЖ с применением всех известных методов только у 4 из 45 пациентов метастатический процесс был диагностирован с помощью компьютерной томографии [7]. В 2015 г. в крупном исследовании, охватывающем 1093 пациентов РРЖ, Nakagawa M. и соавт. проанализировали корреляции данных клинической диагностики метастатического процесса с данными морфологического исследования лимфатических узлов после исследования операционного матери-

ала. Предоперационные клинические исследования – это известные клинические методы, включая КТ и сонографию. Авторы констатировали, что клиническое обследование больного оказалось недостаточно надёжным методом выявления метастазов на дооперационном этапе. При сопоставлении данных КТ с данными исследования лимфатических узлов в 3,2% случаев были получены ложноотрицательные результаты, а у 6,2% пациентов диагностированные клинически метастазы в лимфатических узлах при морфологическом исследовании не были подтверждены [8]. Методики дооперационного пункционного и оперативного исследования сторожевых лимфатических узлов с применением красителей и радиоизотопов, также не показали надёжных результатов, хотя признаны перспективными направлениями исследования лимфогенного метастазирования [9-10].

Приходится признать, что прогностическая методика расчёта риска метастазирования для определения статистически достоверной группы пациентов РРЖ, в которой установлен баланс между возможностью проведения ЭР и минимальным риском метастазирования, является наиболее надёжной. Риск лимфогенного метастазирования определяется для каждого конкретного впервые диагностированного случая РРЖ путём сопоставления корреляций его клиническо-морфологических данных с данными, характерными для статистически значимого количества случаев РРЖ с аналогичными параметрами и уже известным уровнем регионарного метастазирования. На основе данных прогноза лимфогенного метастазирования формируются методические рекомендации, которые представлены рядом статистически отработанных независимых прогностических морфологических факторов риска лимфогенного метастазирования. Идеальная прогностическая методика, на базе которой формируются рекомендации для определения тактики лечения РРЖ, должна быть информационно ёмкой, простой в использовании, а также максимально чувствительной и индивидуальной для каждого больного РРЖ. В мировой практике пользуются методическими рекомендациями японского руководства JGCA по лечению рака желудка [2]. Основными независимыми факторами риска лимфогенного метастазирования, принятыми JGCA, являются морфологические характеристики РРЖ – гистологический тип, глубина инвазии и размер опухоли, наличие или отсутствие изъязвления. До-

стоверность корреляций используемых факторов с риском лимфогенного метастазирования подтверждена двумя крупномасштабными исследованиями [11, 12]. Первоначально JGCA утвердила абсолютные показания к лечебной эндоскопической резекции РРЖ – дифференцированные карциномы без поверхностного изъязвления, T1a (внутри слизистая карцинома), диаметром менее 2 см. Впоследствии эти показания были расширены и стали включать в себя:

- ✓ T1a, дифференцированный тип, без изъязвления, более 2 см в диаметре;
- ✓ T1a, дифференцированный тип, с изъязвлением, менее 3 см в диаметре;
- ✓ T1a, недифференцированный тип, без изъязвления, менее 2 см в диаметре;
- ✓ T1b, (карцинома с инвазией в подслизистый слой), дифференцированный тип, без изъязвления, менее 3 см, глубина инвазии менее 500 мкм.

Безопасность расширенных японских показаний к ЭР РРЖ является предметом острых дискуссий. Абсолютных показаний к эндоскопической резекции придерживается ВОЗ [13] и Университет Кейо [14]. NCCN Guidelines 2016 [15] и ESMO [16] также следуют абсолютным показаниям и не считают расширенные показания безопасными. Расширенные показания частично придерживается Oita Medical University [17], который предлагает ЭР дифференцированных карцином с инвазией в поверхностные отделы подслизистого слоя. Парижская эндоскопическая классификация поверхностных неоплазий ЖКТ считает, что эндоскопической резекции можно подвергать РРЖ III макроскопический тип диаметром до 1 см и предельной инвазией в подслизистый слой не более 500 мкм [3]. Рекомендации ассоциации онкологов России 2017 г. основаны на 3-м издании JGCA [2].

Небезопасность расширенных показаний также отмечается рядом авторов при ретроспективном анализе операционного материала пациентов РРЖ. Так, в ряде исследований, в случаях, соответствующих расширенным показаниям, уровень метастазирования колебался в пределах от 4 до 15%, в то время как при абсолютных показаниях метастазы выявлены не были [18–20].

Противоположная точка зрения состоит в том, что абсолютные показания являются излишне жесткими, что приводит к нежелательному расширенному объёму хирургического вмешательства, которое сопровождается большими расходами в лечении и более высоким риском послеоперационных осложнений [11–12]. В 2017 г. Abdelfatah M. и соавт. провели метаанализ ретроспективного применения абсолютных и расширенных показаний к ЭР, используя данные 12 крупнейших исследований операционного материала 9798 больных РРЖ. Авторы выяснили, что в случаях РРЖ, соответствующих первым двум расширенным показаниям, разница показателей метастазирования при применении абсолютных и расширенных показаний была незначительной (0,7 против 0,2% и 0,57 против 0,15% соответственно). При применении 3-го и 4-го расширенных критериев уровень метастазирования был значительно выше, чем при абсолютных показаниях (2,6 против 0,11% и 2,5 против 0,35% соответственно), однако уровень статистической достоверности результатов не был

достигнут. С учётом этих данных исследователи пришли к выводу, что для 3-го и 4-го расширенных показаний ЭР оправдана с минимальным превышением риска у больных с высоким риском хирургических осложнений [21].

Безопасность расширенных показаний также подтверждается анализом долгосрочных результатов ЭР. Park S.W. и соавт. в 2015 г. провели первый метаанализ долгосрочных результатов ЭР, используя данные 12 ретроспективных когортных исследований с участием 9635 пациентов, которым была проведена ЭР РРЖ (4150 поражений в группе расширенных и 5485 поражений в группе абсолютных показаний). Результаты метаанализа не выявили существенной разницы в уровнях риска метастазирования при абсолютных и расширенных показаниях [22]. Choong N. и соавт. провели метаанализ данных 8 исследований, включивших в себя от 46 до 103 пациентов РРЖ, подвергшихся ЭР. В случаях, соответствующих 4-му расширенному критерию JGCA, у 100% пациентов за 36–76,4 мес наблюдений не было выявлено метастатического процесса [23]. Также в последнее время был проведён ряд метаанализов данных когортных исследований (3–6 тыс. пациентов РРЖ), сопоставляющих краткосрочные и долгосрочные результаты ЭР и расширенных хирургических операций. Авторы не нашли разницы в 3-летней и 5-летней выживаемости пациентов, тогда как частота послеоперационных осложнений в группе пациентов, перенесших ЭР, была значительно ниже, чем в группе после хирургических операций [24–26].

Безопасность расширенных показаний также подтверждается высокой 5-летней выживаемостью пациентов с нерадикальной ЭР РРЖ, которым по каким-либо причинам было отказано в последующем оперативном лечении. Только у 8% пациентов, подвергшихся радикальной хирургии, были выявлены метастазы в лимфатических узлах [27].

### Особенности оценки морфологических факторов, составляющих показания к ЭР

Расхождения во мнениях о безопасности расширенных критериев могут быть следствием ряда субъективных и объективных причин при эндоскопической и морфологической оценке признаков, на которых базируются показания к ЭР. Различия в способах измерения и оценке данных глубины инвазии, размера карциномы, наличия изъязвления и определения гистологического типа могут быть столь значительными, что требуют дополнительного изучения.

1. Размер опухоли. Точность измерения размера опухоли крайне важна для определения показаний к ЭР. Так, по данным ряда исследований, расхождение среднего размера опухоли при эндоскопическом исследовании в диапазоне от 5,8 до 6,8 мм существенным образом сказывалось на формировании показаний к ЭР [28, 29]. Точность измерения часто зависит от опыта проводящего исследование, гистологического типа и наличия изъязвления/рубцевания, т. к. доказано, что деформация слизистой оболочки желудка снижает точность диагностики [30]. Диффузный тип РРЖ имеет тенденцию распространяться по подслизистому слою, в отличие от РРЖ кишечного типа, чаще распространяющегося по поверхностности слизистой оболочки. Клетки рака диффузного



типа могут не выявляться при биопсийном исследовании и, соответственно, границы опухоли остаются неопределёнными [31]. Способ измерения размера РРЖ также претерпевает изменения. Так, Kim J. Y. и соавт. установили, что не поверхностный, и возможно наибольший размер карциномы на уровне слизистой оболочки, а именно ширина зоны подслизистого распространения опухоли более 0,75 см является независимым фактором риска лимфогенного метастазирования [32].

2. Глубина прорастания РРЖ подразделяется на 3 уровня: М (инвазия в пределах слизистой оболочки), SM1 и SM2 (уровни инвазии в подслизистый слой). Согласно 3-му пересмотру классификации РЖ JGCA SM1 соответствует прорастанию РРЖ в подслизистый слой менее 0,5 см, если глубина прорастания 0,5 см и более – SM2 [2]. Подразделение глубины инвазии в пределах собственно слизистой оболочки – M1, M2 и M3, в попытках выявить зависимость небольшой части случаев метастазирования внутрислизистого РРЖ не показали особых закономерностей метастазирования [30]. Полуколичественное измерение глубины инвазии применялось при исследовании РРЖ, удалённого хирургическим путём, но этот метод не является надёжным для измерения эндоскопически удалённого материала. В настоящее время измерение образца после эндоскопической резекции принято проводить в микрометрах с пошаговой градацией в 100 мкм. Так, по данным K. Yasuda и соавт., при опухолях с инвазией в подслизистый слой менее чем на 300 мкм и размере менее 3 см метастазы в лимфатических узлах отсутствовали. Частота метастазов при РРЖ с глубиной инвазии 300–1000 мкм достигала 19%, в опухолях с глубиной инвазии более 1000 мкм – 14% [31]. Совершенствуется методика измерения глубины инвазии РРЖ. Kim J. Y. и соавт. [32] предложили модифицированный метод измерения глубины инвазии РРЖ, аналогично измерению инвазии аденокарциномы эндометрия [33]. Предложенный авторами новый метод оценки глубины инвазии от самого нижнего фрагмента мышечной пластинки слизистой оболочки до самой глубокой точки прорастания опухоли оказался более точным в прогнозировании метастазирования, чем классический метод JGCA, где за точку отсчёта глубины инвазии берётся воображаемая линия с соседней, непоражённой опухолью мышечной пластинкой [2]. Проведя реклассификацию 225 случаев РРЖ, авторы выяснили, что при применении собственного метода средняя глубина инвазии в группе с метастатическим поражением была больше, чем в группе без метастазов (2142,59 мкм ± 205,10 против 1608,55 мкм ± 83,27,  $p = 0,012$ ), в то время как при использовании классического метода существенной разницы между группами выявлено не было (1684,25 мкм ± 198,60 против 1335,10 мкм ± 92,08,  $p = 0,128$ ). Авторы считают, что новый метод измерения глубины инвазии РРЖ дал бы возможность больным с более глубоким инвазивным компонентом получить ЭР и настаивают на необходимости пересмотра методов измерения глубины инвазии РРЖ. Для исключения субъективности оценки авторы рекомендовали использование антител к десмину [32].

Новые данные об ограничении достоверности оценки глубины инвазии представила группа учёных из Сеула. Они провели эксперимент и доказали, что

неправильная фиксация и чрезмерное растяжение эндоскопически удалённого фрагмента могут искусственно увеличить размеры опухоли и уменьшить глубину инвазивного компонента. Авторы считают, что данные о глубине инвазии и размерах опухоли будут более надёжными при условии, что образец аккуратно размещён на пластине и не растягивается [34].

3. Гистологический тип РРЖ – важный фактор риска лимфогенного метастазирования, однако на практике точность биопсийной диагностики составляет примерно 82,5% по сравнению с окончательным гистологическим диагнозом [35]. Разночтения часто связаны с опытом специалистов, проводящих эндоскопические исследования, и недостаточным объёмом биопсийного материала для точного определения гистотипа опухоли [8, 30].

В рекомендациях JGCA используется модифицированная гистологическая классификация проф. Nakamura K. – пионера в морфологическом исследовании РРЖ в Японии. В 1968 г. он предложил упрощённую классификацию, основанную на степени дифференцировки опухоли, разделив РЖ на 2 типа: – дифференцированный, – недифференцированный.

Согласно этой классификации дифференцированный тип представлен на большем протяжении умеренной дифференцированной аденокарциномой с фокусами папиллярной аденокарциномы и высокодифференцированной аденокарциномы. С учётом классификации JGCA он включает в себя высоко- и умереннодифференцированную аденокарциному, в том числе и папиллярную, а недифференцированный включает в себя низкодифференцированную тубулярную и папиллярную аденокарциному, муцинозную аденокарциному и диффузно растущий рак. Если в умеренно дифференцированной аденокарциноме встречаются фокусы низкодифференцированной аденокарциномы и перстневидно-клеточного рака – такую опухоль следует расценивать как недифференцированный тип. [36]. Однако Lai J. и соавт. при реклассификации РРЖ в соответствии с классификацией ВОЗ выяснили, что аденогенный и дискогезивный гистологический тип по классификации ВОЗ более точно связан с риском лимфогенного метастазирования, чем классификация Nakamura K./JGCA, и что риск лимфогенного метастазирования для этих групп РРЖ может быть переоценен [37].

Cheng Fang и соавт., применив гистологические классификации ВОЗ и JGCA в одной и той же когорте пациентов, доказали зависимость морфологических факторов расширенных критериев от других признаков РРЖ (локализации опухоли, возраста и др.) и предложили гистологическую классификацию ВОЗ в качестве дополнительного критерия для оценки риска лимфогенного метастазирования [38]. Одним из недостатков классификации ВОЗ считается некоторая степень субъективности при оценке степени дифференцировки («миграция» степени дифференцировки) [39].

Принято считать, что перстневидноклеточный вариант РРЖ, входящий в недифференцированный гистологический тип, обладает худшим прогнозом, однако доказано, что он обладает уникальной биологической природой и более благоприятными биологическими свойствами, чем другие недифференци-

рованные типы [40]. Слишком строгие критерии ЭР по отношению к перстневидноклеточной карциноме делают часть расширенных хирургических операций излишними [41].

В настоящее время показания к ЭР папиллярной и тубулярной аденокарциномы одинаковы. Однако при метаанализе, включавшем данные 13 крупных исследований, было выявлено, что папиллярный гистотип имел значительно более высокий риск лимфогенного метастазирования (OR, 1,97, 95% ДИ, 1,38-2,82) и подслизистой инвазии (OR, 1,44, 95% ДИ, 1,08- 1,93), по сравнению с тубулярным типом РРЖ [42].

4. Изъязвление – независимый фактор лимфогенного метастазирования РРЖ, особенно при внутрислизистом РРЖ. Shinya Shimada и соавт., проанализировав данные исследования 982 пациентов РРЖ, доказали, что во всех внутрислизистых карциномах с метастазами в лимфатических узлах наблюдалось поверхностное изъязвление, даже при размере опухоли менее 1,5 см в диаметре, тогда как внутрислизистые карциномы без изъязвления не имели метастазов [43]. В другой части исследований авторы не находят связи между наличием изъязвления и лимфогенным метастазированием [44–47]. Противоречие в данных связано с тем, что на современном этапе термин «изъязвление» не имеет чёткого определения, что является проблемой при сопоставлении результатов различных исследований. Эндоскопическому термину «изъязвление» обычно соответствуют язвенные дефекты более 5 мм в диаметре, с пенетрацией изъязвления до мышечной пластинки слизистой оболочки и глубже в подслизистый слой, однако с практической точки зрения точность измерения таких параметров зависит от опыта проводящего исследование [48]. Классификация JGCA не даёт точного определения поверхностного изъязвления РРЖ, сказано лишь, что положительными считаются случаи изъязвления и/или сопутствующего фиброза без уточнения глубины изъязвления и степени фиброза [2]. В части работ исследователи определяют этим термином истинное поверхностное изъязвление опухоли с перифокальной воспалительной реакцией без учёта сопутствующих фиброзных изменений стенки желудка в зоне опухоли [49–50]. В противоположность вышесказанному, GoTODA и соавт. считают, что если зона фиброза распространяется во всю толщу подслизистого слоя с переходом на мышечный слой, однако опухолевые клетки могут определяться только в пределах слизистой оболочки, – данная карцинома будет считаться внутрислизистой [11, 12].

Kwee R. M., Kwee T. C. при анализе 147 статей (исследования включали от 22 до 2625 пациентов) также выяснили, что в большей части исследований не приводится данных о том, что именно авторы берут за основу – поверхностное изъязвление РРЖ до мышечной пластинки слизистой оболочки или более глубокое изъязвление с сопутствующим фиброзом. Kwee R. M., Kwee T. C. справедливо отметили, что та часть авторов, которая изучала только поверхностное изъязвление РРЖ, в итоге получила лучший прогноз для изъязвлённых, чем авторы, включившие в термин «изъязвление» и фиброзные изменения [30]. Фиброзные изменения необходимо учитывать потому, что прогрессирование карциномы не является статичным процессом и циклично изменяется

в течение всего времени существования опухоли. Sakita T. и соавт. впервые в 1971 г. описали цикл развития «злокачественной язвы» как процесс нарастания опухолевой массы с последующим нарушением кровообращения, как следствие – развитием поверхностного изъязвления с последующим постепенным заживлением язвенного дефекта и формированием рубца. Такой цикл может повторяться неоднократно, и в пределах одной опухоли часто можно наблюдать различную глубину поверхностного изъязвления и рубцовых изменений стенки желудка [51].

Цикличность изменений была также подтверждена при регулярных эндоскопических исследованиях РРЖ. Так, при регулярном наблюдении 231 пациента с макроскопическим типом 0 III РРЖ в течение 23 дней, Im J. P. и соавт. продемонстрировали цикл развития поверхностного изъязвления и уточнили, что противовоспалительная терапия вызывала рубцевание язвенного дефекта, а скорость рубцевания зависела от глубины инвазии и длительности лечения [52].

На современном этапе наиболее точным считается включение в термин «изъязвление», кроме поверхностного дефекта слизистой оболочки, деформацию мышечной пластинки слизистой оболочки и фиброз подслизистого слоя [53].

Разночтения в способах определения и оценки четырех морфологических показателей вызывают проблемы не только в диагностике, обосновании показаний к лечению, но и проблемы в оценке долгосрочных результатов [54].

#### Двухэтапная система

Для устранения этих проблем принята двухэтапная система эндоскопического удаления опухоли. Современные способности эндоскопической хирургии позволяют единым блоком удалять весь фрагмент поражённой слизистой оболочки желудка с подслизистым слоем. Это даёт возможность полного морфологического протоколирования морфологических параметров РРЖ, коррелирующих с риском лимфогенного метастазирования, что раньше было возможно только после изучения операционного материала. Первым этапом является отбор подходящих пациентов для эндоскопической резекции на основе эндоскопических и гистологических результатов. ЭР считается лечебной, когда опухоль удаляется единым блоком, отсутствует лимфо-васкулярная и периневральная инвазия, определяются чистые края резекции, и опухоль соответствует всем ранее описанным расширенным показаниям к ЭР. Если морфологические признаки изученного образца не соответствуют вышеперечисленным критериям, 2-м этапом является дополнительная расширенная хирургическая операция [55].

Кроме рекомендаций JCCA существуют другие системы оценки риска лимфогенного метастазирования. An J.Y., Vaik Y.H. предложена система подсчёта баллов риска метастазирования, которая, по мнению авторов, может внести элемент объективности в принятии решения к ЭР. Система основана на легко оцениваемых клинико-патологических факторах с хорошей прогнозирующей точностью риска метастазирования, смертности и рецидива [56].

Egashira Y. и соавт. на основе однофакторного ретроспективного анализа морфологических данных 130 подслизистых карцином желудка после гастрэк-

томии, разработали собственную скрининговую балльную систему. При статистическом анализе система подсчёта баллов показала 100% чувствительности и 68,0% специфичности [57].

Kim J. Y. и соавт. для карцином с подслизистой инвазией предложили собственную систему оценки риска лимфогенного метастазирования, которая может помочь в определении показаний к хирургической операции после нерадикальной ЭР. Точность метода составила – 79,3%, с положительным прогностическим значением – 41,3%, с отрицательным прогностическим значением – 93,5% [32].

Хорошие результаты показал альтернативный метод использования номограмм для прогнозирования метастазов в лимфатических узлах при РРЖ, который позволяет использовать большое количество демографических и морфологических факторов. Авторы считают, что использование номограмм может широко применяться даже в медицинских учреждениях общего профиля и полезна для принятия решений относительно программ лечения пациентов РРЖ [28–60].

Крупномасштабное многоцентровое исследование, включавшее 15 785 пациентов с РРЖ после ЭР, позволило авторам разработать систему оценки риска лимфогенного метастазирования «e-Cura system», основанную на анализе 5 клинико-патологических факторов. Эта система показала, что ЭР без дополнительного лечения может быть приемлемым вариантом для пациентов из группы низкого риска. Другим преимуществом этой системы подсчёта было то, что на основе индивидуальных расчётов вероятности выживания, она может служить руководством для стратегии лечения РРЖ [27].

Несмотря на достигнутые успехи в расчёте риска лимфогенного метастазирования при РРЖ, показания к ЭР активно обсуждаются и нуждаются в дальнейшей проработке. Ключом к рациональной эндоскопической хирургии может стать дальнейшее изучение клинико-морфологических факторов прогноза лимфогенного метастазирования, более delicate способы расчёта риска и сотрудничество специалистов различных уровней.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer*. 2013; 49: 1374–403.
2. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011; 14 (2): 101–12.
3. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*. 2005; 37 (6): 570–8.
4. Ohkuwa M., Hosokawa K., Boku N., Ohtu A., Tajiri H., Yoshida S. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy*. 2001; 33: 221–6.
5. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2013; 11: 531–46.
6. Okines A., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 Suppl 5: v50–v54.
7. Ito H., Inoue H., Ikeda H., Onimaru M., Yoshida A., Hosoya T., Clinicopathological characteristics and treatment strategies in early gastric cancer: a retrospective cohort study. Source Digestive Disease Center, Showa University Northern Yokohama Hospital, 35-1 Chigasakichuo, Tsuzuki-ku, Yokohama 224–8503, Japan.
8. Nakagawa M., Choi Y.Y., An J.Y., Chung H., Seo S.H., Shin H.B. Difficulty of predicting the presence of lymph node metastases in patients with clinical early stage gastric cancer: a case control study. *BMC Cancer*. 2015; 15: 943.
9. Abe N., Mori T., Takeuchi H., Yoshida T., Ohki A., Ueki H. Laparoscopic lymph node dissection after endoscopic submucosal dissection: a novel and minimally invasive approach to treating early-stage gastric cancer. *Am. J. Surg.* 2005; 190: 496–503.
10. Bok G.H., Kim Y.J., Jin S.Y., Chun C.G., Lee T.H., Kim H.G. Endoscopic submucosal dissection with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Endoscopy*. 2012; 44: 953–956.
11. Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M., Ono H., Nakanishi Y., Shimoda T. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000; 3: 219–25.
12. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007; 10: 1–11.
13. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, Lyon: IARC Press, 2010; 417.
14. Ohgami M., Otani Y., Kumai K., Kubota T., Kim Y.I., Kitajima M. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: Five years' experience. *World J. Surg.* 1999; 23: 187–92.
15. Ajani J.A., Bentrem D.J., Besh S., D'Amico T.A., Das P., Denlinger C. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2013; 11: 531–46.
16. Okines A., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 Suppl 5: v50–v54.
17. Kitano S., Inomata M., Yasuda K., Shiraiishi N., Adachi Y. Gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2001; (8): 1071–6. (in Japanese).
18. Wang H., Zhang H., Wang C. Expanded endoscopic therapy criteria should be cautiously used in intramucosal gastric cancer. *Chin. J. Cancer Res.* 2016; 28: 348–54.
19. Kang H.J., Kim D.H., Jeon T.Y. Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest. Endosc.* 2010; 72: 508–15.
20. Jee Y.S., Hwang S.H., Rao J., Park D.J., Kim H.H., Lee H.J. Safety of extended endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection following the Japanese Gastric Cancer Association treatment guidelines. *Br. J. Surg.* 2009; 96 (10): 1157–61.
21. Abdelfatah M., Barakat M., Lee H., Kim J., Uedo N., Grimm I. The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2018; 87 (2): 338–47.
22. Park S.W., Lee H., Park C.H., Jang H.J., Ahn H. Endoscopic and oncologic outcomes according to indication criteria of endoscopic resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2016; 30 (4): 1270–81.
23. Choong Nam Shim, Sang Kil Lee. Endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer: Do we have enough data to support this? *World J. Gastroenterol.* 2014; 3938–49



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

24. Sun K., Chen Y., Wu H., Peng N., He Y. Xu J. Endoscopic resection versus surgery for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Endosc.* 2016; 28 (5): 513–25
25. Ning F., Zhang C., Wang C., Shao F., Dai D. Endoscopic resection versus radical gastrectomy for early gastric cancer in Asia: A meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2017; 48: 45–52.
26. Meng F., Zhang Z., Wang Y., Lu N., Zhu J., Ji G. Comparison of endoscopic resection and gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: a meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2016; 30 (9): 3673–83.
27. Hatta W., Gotoda T., Oyama T., Kawata N., Takahashi A., Yoshifuku Y., et al. Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: “eCura system”. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112 (6): 874–81.
28. Kang K.J., Kim K.M., Kim J.J., Rhee P.L., Lee J.H., Min B.H. Gastric extremely well-differentiated intestinal-type adenocarcinoma: a challenging lesion to achieve complete endoscopic resection. *Endoscopy.* 2012; 44: 949–52.
29. Kang H.Y., Kim S.G., Kim J.S., Jung H.C., Song I.S. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. *Surg. Endosc.* 2010; 24:509–16.
30. Kwee R. M., Kwee T. C. Predicting lymph node status in early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2008; 11 (3): 134–48.
31. Yasuda K., Shiraishi N., Suematsu T. Rate of Detection of Lymph Node Metastasis Is Correlated with the Depth of Submucosal Invasion in Early Stage Gastric Carcinoma. *Cancer.* 1999; 85(10): 2119–23. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990515)85:10<2119::aid-cncr4>3.0.co;2-m.
32. Joo-Yeon Kim, Woo-Gyeong Kim, Tae-Yong Jeon, Gwang Ha Kim, Eun-Hee Jeong, Dae Hwan Kim al. Lymph node metastasis in early gastric cancer: evaluation of a novel method for measuring submucosal invasion and development of a nodal predicting index. *Human pathology.* 2013; 44 (12): 2829–36.
33. Lee J.Y., Jung D.C., Park S.H. et al. Preoperative prediction model of lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2010; 20: 1350–5.
34. Cho J.Y., Kim Y.S., Jung I.S., Ryu C.B., Lee M.S., Shim C.S. et al. Controversy concerning the cutoff value for depth of submucosal invasion after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Endoscopy.* 2006; 38 (4): 429–30.
35. Matsubara Y., Yanai H., Ishiguro K., Ryozaawa S., Okazaki Y., Matsui N. et al. Clinical interpretation of the histological typing of gastric cancer using endoscopic forceps biopsy. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51: 285–8.
36. Fuchigami A., Nakamura K., Sugano H., Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gann.* 1968; 59: 251–8.
37. Lai J.F., Xu W.N., Noh S.H., Lu W.Q. Effect of World Health Organization (WHO) Histological Classification on Predicting Lymph Node Metastasis and Recurrence in Early Gastric Cancer. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 3147–53.
38. Fang C., Shi J., Sun Q., Gold J., Xu G.F., Liu W.J. et al. Risk factors of lymph node metastasis in early gastric carcinomas diagnosed by WHO criteria in 379 Chinese patients. *J. Dig Dis.* 2016; 17 (8): 526–37.
39. Wilcox R., Perpich M., Noffsinger A., Posner M.C., Cooper K. Hereditary diffuse gastric cancer: multidisciplinary case report with review of the literature. *Patholog. Res. Int.* 2011: 845821.
40. Guo C.G., Zhao D.B., Liu Q. et al: Risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with signet ring cell carcinoma. *J. Gastrointest. Surg.* 2015; 19: 1958–65
41. Kim H.M., Pak K.H., Chung M.J. et al: Early gastric cancer of signet ring cell carcinoma is more amenable to endoscopic treatment than is early gastric cancer of poorly differentiated tubular adenocarcinoma in select tumor conditions. *Surg. Endosc.* 2011; 25: 3087–93
42. Wang X.-Y. A Comparison by Meta-Analysis of Papillary Early Gastric Carcinoma to Its Tubular Counterpart for the Risk of Lymph Node Metastasis and Submucosal Invasion. *J. Clin. Gastroenterol.* 2019; (1): e19-e24. doi: 10.1097/MCG.0000000000000914.
43. Haruta H., Hosoya Y., Sakuma K., Shibusawa H., Satoh K., Yamamoto H. et al. Clinicopathological study of lymph-node metastasis in 1389 patients with early gastric cancer: Assessment of indications for endoscopic resection. *J. Dig. Dis.* 2008; 9: 213–18.
44. Zhao B.W., Chen Y.M., Jiang S.S. et al. Lymph Node Metastasis, a Unique Independent Prognostic Factor in Early Gastric Cancer. *PLoS One.* 2015; 10: e0129531.
45. Li H., Lu P., Lu Y. Predictive factors of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancers and application of endoscopic mucosal resection. *Surg. Oncol.* 2010; 19: 221–6
46. Sung C.M., Hsu C.M., Hsu J.T., Yeh T.S., Lin C.J., Chen T.C. et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 5252–56.
47. Park Y.D., Chung Y.J., Chung H.Y., Yu W., Bae H.I., Jeon S.W. et al. Factors related to lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic mucosal resection for treating poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach. *Endoscopy.* 2008; 40: 7–10.
48. Akashi K. et al. Ulcerous change decreases the accuracy of endoscopic ultrasonography diagnosis for the invasive depth of early gastric cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer.* 2006; 37 (4): 133–8.
49. Chung J.W., Jung H.Y., Choi K.D., Song H.J., Lee G.H., Jang S.J. et al. Extended indication of endoscopic resection for mucosal early gastric cancer: analysis of a single center experience. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; (5): 884–7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06611.x.
50. Shimada S. et al. Involvement of three or more lymph nodes predicts poor prognosis in submucosal gastric carcinoma. *Gastric Cancer.* 2001; 4 (2): 54–9.
51. Sakita T., Oguro Y., Takasu S., Fukutomi H., Miwa T. Observations on the healing of ulcerations in early gastric cancer. The life cycle of the malignant ulcer. *Gastroenterology.* 1971; 60 (5): 835–9 passim.
52. Im J. P. et al. Time-dependent morphologic change in depressed-type early gastric cancer. *Surgical endoscopy.* 2009; 23 (11): 2509–14.
53. Hwang C.S., Ahn S., Lee B.E., Lee S.J., Kim A., Choi C.I., Kim D.H., Jeon T.Y., Kim G.H., Song G.A., Park D.Y. Risk of lymph node metastasis in mixed-type early gastric cancer determined by the extent of the poorly differentiated component. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22: 4020–26.
54. Lee H., Lee J.H. Expanding indications of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: hope or hype? *Gut Liver.* 2015; 9 (2): 135–6.
55. Shin N., Jeon T.Y., Kim G.H., Park D.Y. Unveiling lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (18): 5389–95.
56. An J.Y., Baik Y.H., Choi M.G., Noh J.H., Sohn T.S., Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann. Surg.* 2007; 246: 749–53.
57. Egashira Y., Fujii M., Nitta T. Establishment of pathological indications and criteria for further resection after endoscopic resection of submucosally invasive gastric cancer. *Stomach Intestine.* 2009; 43: 11–22 (in Japanese).
58. Shi Chen, Run-Cong N, Li-Ying, Ou Yang, Yuan-Fang Li, Jun Xiang. Nomogram analysis and external validation to predict the risk of lymph node metastasis in gastric cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (7): 11380–88.
59. Guo C, Zhao D, Liu Q, Zhou Z, Zhao P, Wang G, Cai J. A nomogram to predict lymph node metastasis in patients with early gastric cancer. *Oncotarget.* 2017; Feb 14; 8 (7): 12203–10. doi: 10.18632/oncotarget.14660.
60. Chen S, Rao H, Liu J, Geng Q, Guo J, Kong P, Li S Et al. Lymph nodes ratio based nomogram predicts survival of resectable gastric cancer regardless of the number of examined lymph nodes. *Oncotarget.* 2017; 8: 45585–45596. doi.org/10.18632/oncotarget.17276

Поступила 26.09.2019

Принята к печати 17.10.2019