

НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова,
С.-Петербург

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Е.Н. Имянитов

*Рак желудка (РЖ) занимает второе место в структуре онкологической смертности, уступая по этому показателю лишь злокачественным новообразованиям лёгкого: на долю РЖ приходится примерно 10% летальных исходов, ассоциированных с опухолевой патологией. Тем не менее, РЖ представляет собой пример безусловного прогресса медицинской онкологии. Эпидемиологические исследования выявили основные факторы риска РЖ, в частности инфекцию *Helicobacter pylori*, и помогли сформулировать ряд рекомендаций, направленных на профилактику этого заболевания. Разработка инструментальных методов ранней диагностики привела к улучшению выявляемости этой патологии на ранних, хирургически излечимых стадиях. Сведения о молекулярном патогенезе РЖ позволяют вести направленный поиск новых подходов к лекарственному лечению РЖ.*

Введение

Первые упоминания о раке желудка (РЖ) обнаруживаются в египетских папирусах, датированных XVI веком до нашей эры [24]. В настоящее время РЖ занимает второе место в структуре онкологической смертности, уступая по этому показателю лишь злокачественным новообразованиям лёгкого: на долю РЖ приходится примерно 10% летальных исходов, ассоциированных с опухолевой патологией [30]. В классификации РЖ представляется существенным выделение проксимальной (кардиальной) и дистальной форм заболевания. Эти разновидности РЖ заметно различаются между собой по эпидемиологии, этиологии и патогенезу, причём кардиальная форма рака желудка проявляет существенное сходство с опухолями пищевода. Помимо этого, является общепринятым подразделение РЖ на интестинальный и диффузный гистологические типы. Интестинальные опухоли характеризуются сохранностью железистых структур эпителия и проявляют признаки дифференцировки; напротив, диффузные РЖ представлены относительно однородными, недифференцированными клеточными массами. Хотя гистологическая классификация РЖ в определённой степени условна, особенно с учётом частой встречаемости смешанных форм РЖ, она безусловно отражает многообразие молекулярного патогенеза данного заболевания [5, 8].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Заболеваемость и смертность

С момента начала систематической регистрации опухолевых заболеваний рак желудка занимал лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Тенденция к изменению ситуации стала наблюдаться лишь во второй половине XX века, причём решающую роль в данном вопросе сыграли перемены в стиле жизни. С одной стороны, развитие сельского хозяйства, транспорта, технологии хранения продуктов (в частности, появление холодильников), привело к снижению потребления солений. С другой стороны, рак желудка попросту оказался вытесненным «болезнями цивилизации»: в частности, возникшая в начале XX века пандемия курения привела к катастрофическому росту заболеваемости раком лёгкого, а контроль рождаемости – к беспрецедентному увеличению числа случаев рака молочной железы.

К настоящему времени РЖ занимает лишь четвёртое место среди онкологических патологий по встречаемости, уступая опухолям лёгкого, молочной железы и толстой кишки [31]. Ежегодно РЖ поражает около 1 миллиона человек. Мужчины болеют чаще женщин: стандартизованные показатели мировой заболеваемости РЖ в зависимости от пола составляют примерно 22 случая и 10 случаев на 100 000 человек в год, соответственно; впрочем, подобная разница отмечается лишь для интестинальной формы РЖ [8]. Встречаемость дистального РЖ имеет тенденцию к снижению, в то время как частота кардиального РЖ остаётся неизменной или даже несколько увеличивается [24]. Заболеваемость раком желудка, особенно его интестинальной разновидностью, характеризуется примерно 10-кратными географическими колебаниями. РЖ является исключительно частой патологией в странах Восточной Азии (Японии и Корее), Южной Америке и Восточной Европе. Напротив, население Южной Азии, Северной Америки, Северной и Восточной Африки, Австралии, Новой Зеландии страдает от РЖ в значительно меньшей степени [5, 8].



Рис. 1. Монгольская песчанка – модель для изучения *Helicobacter*-ассоциированного гастроканцерогенеза.

Рак желудка характеризуется плохим прогнозом: 5-летняя выживаемость при данном заболевании обычно не превышает 20%. Существенно, что своевременность выявления заболевания играет критическую роль в формировании прогноза. В частности, в Европе и других индустриально развитых странах, для которых характерен неплохой стандарт ранней диагностики, от РЖ удаётся излечить каждого четвёртого заболевшего. В Японии, где начиная с 1960-х гг. практикуется эндоскопический скрининг РЖ, этот показатель приближается к 50%, что по праву можно считать уникальным достижением системы здравоохранения [4, 24].

Факторы риска

Рак желудка представляет из себя пример новообразования, вызываемого особенностями стиля жизни и поддающегося профилактике. К наиболее известным факторам риска РЖ следует отнести инфекцию *Helicobacter pylori*, высокое потребление соли, низкое потребление свежих овощей и фруктов, а также курение.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori является грамотрицательной бациллой, продуцирующей уреазу; частая персистенция

Helicobacter pylori в слизистой желудка была продемонстрирована относительно недавно, в 1984 г. [27]. Спустя 10 лет, в 1994 г., Международное Агентство по Изучению Рака (МАИР; International Agency for Research on Cancer, IARC) включило *Helicobacter pylori* в официальный список канцерогенов [17]. Причастность данного микроорганизма в возникновении рака желудка доказана в многочисленных, хорошо воспроизводимых эпидемиологических исследованиях. Считается, что примерно 60-90% РЖ развиваются на фоне инфицирования *Helicobacter pylori* [25]. Помимо этого, разработаны модельные системы, предусматривающие использование подопытных животных (монгольских песчанок (рис. 1) или мышей) и позволяющие изучать механизмы *Helicobacter*-ассоциированного гастроканцерогенеза *in vivo* [10, 32].

Заражение *Helicobacter pylori* как правило происходит в детском возрасте. Наиболее типичным передатчиком инфекции является мать ребёнка [38]. С самого начала следует оговориться, что носительство *Helicobacter pylori* встречается достаточно часто и ни в коем случае не является фатальным состоянием. Напротив, степень увеличения вероятности развития РЖ при поражении слизистой желудка этим микроорганизмом находится в достаточно умеренном диапазоне (2 – 2,5 раза), что несопоставимо меньше значимости других известных канцерогенов (например, курение увеличивает вероятность заболеть РЛ как минимум на порядок) [32].

Примерно 50% населения планеты (30% в Западной Европе и Северной Америке и 60-90% в Азии) в той или иной форме являлись или являются носителями *Helicobacter pylori* [33]. Этот показатель имеет тенденцию к постоянному снижению, вследствие улучшения гигиенических стандартов и систематического применения антибиотиков. Большинство носителей инфекции не страдают от каких-либо значимых признаков заболевания, т.е. являются практически бессимптомными. У определённой доли пациентов отмечается увеличение кислотности желудка, антральный гастрит и язвенное поражение двенадцатиперстной кишки. Ни бессимптомное носительство, ни гиперацидный гастрит не ассоциирова-

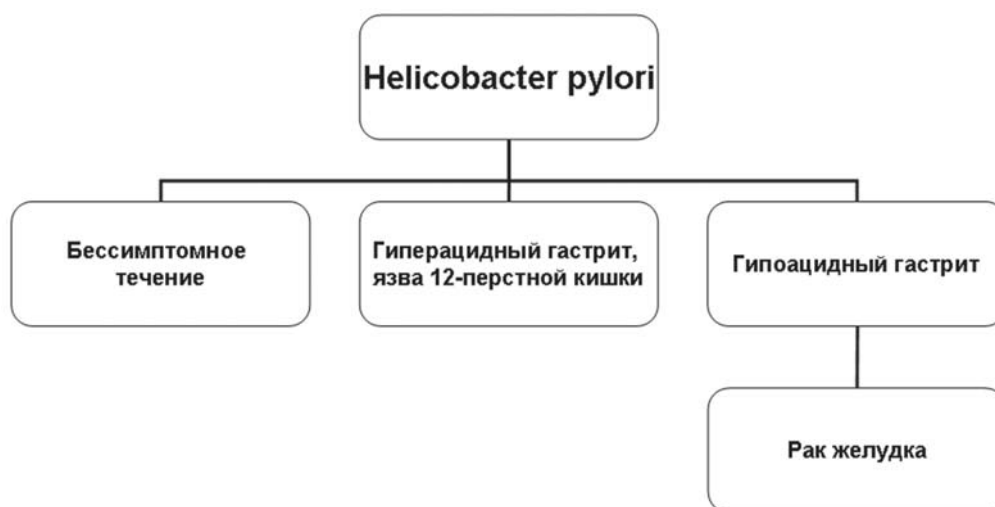


Рис. 2. Возможные исходы инфицирования *Helicobacter pylori*.

ны с увеличением риска РЖ. Заметное канцерогенное воздействие *Helicobacter pylori* наблюдается лишь в том случае, если инфекционное поражение приводит к анацидному атрофическому гастриту, поражающему тело органа (рис. 2). Гипоацидоз желудка может иметь как ятрогенный характер, так и вызываться самим микроорганизмом. *Helicobacter pylori* значительно лучше сохраняется и размножается именно в условиях низкой кислотности, причём индуцируемые этой бактерией цитокины – интерлейкин 1-бета, фактор некроза опухолей альфа – обладают способностью вызывать воспалительные реакции и супрессировать продукцию соляной кислоты. Развитие атрофии, возникающее вследствие воспаления, способствует дальнейшему прогрессированию гипоацидоза за счёт функциональной инактивации специализированных структур слизистой оболочки желудка. Таким образом, возникновение *Helicobacter*-индуцированного анацидного гастрита представляется типичным примером патофизиологического «порочного круга» [1, 7, 23, 24].

Инфекция *Helicobacter pylori* ассоциирована только с дистальной, но не с проксимальной формой РЖ. Риск заболевания в значительной мере модифицируется как особенностями штамма микроорганизма, так и факторами хозяина. В частности, наиболее опасными являются разновидности *Helicobacter pylori*, имеющие в составе своего генома цитотоксин-ассоциированный ген А (cytotoxin-associated gene A, CagA). Удивительно, что продукт этого гена способен проникать в клетки эпителия желудка и встраиваться в регуляторные сигнальные каскады, воздействуя на процессы пролиферации, морфогенеза, апоптоза. В частности, после проникновения в клетку белок CagA подвергается фосфорилированию по тирозину и получает способность активировать клеточную протеин-тирозинфосфатазу SHP2. В результате подобного взаимодействия запускаются MAP-киназные каскады, ассоциированные с передачей пролиферативных сигналов, а также провоцируется продукция некоторых воспалительных цитокинов [7, 32].

Как упоминалось выше, существенным компонентом канцерогенного действия инфекции *Helicobacter pylori* является провокация неспецифического хронического воспаления. Помимо снижения кислотности, воспаление создаёт условия, провоцирующие возникновение рака за счёт активации клеточного деления и выделения опухоль-стимулирующих гуморальных факторов [26]. Интенсивность воспалительной реакции может модулироваться индивидуальными особенностями генетического кода пациента – генными полиморфизмами. В частности, в литературе часто цитируются ассоциации между определёнными генотипами интерлейкинов, фактора некроза опухолей, цитокинов и риском возникновения РЖ [7, 16]. Необходимо отметить, что данная область молекулярной эпидемиологии изобилует «ложно-положительными» наблюдениями. Например, в контексте генетических детерминант предрасположенности к РЖ достаточно часто упоминается полиморфизм гена

TNF-alpha, однако систематический анализ публикаций по данному вопросу заставляет усомниться в правомочности подобных выводов [14].

Помимо воспалительного действия, инфицирование *Helicobacter pylori* сопровождается активацией множества ростовых факторов. В частности, присутствие *Helicobacter pylori* в слизистой ассоциировано с продукцией эпидермального фактора роста (EGF, epidermal growth factor), гепарин-связывающего EGF-подобного фактора роста (HB-EGF, heparin-binding epidermal growth factor), фактора роста эндотелия (VEGF-A, vascular endothelial factor A) и т.д. [25]. Продукция этих полипептидов ускоряет клеточную пролиферацию и способствует ангиогенезу.

Излечение от носительства *Helicobacter pylori* снижает риск РЖ. Следует учитывать, что канцерогенный эффект данного микроорганизма отсрочен во времени. Поэтому, если антибактериальная терапия выполняется относительно поздно, на этапе существования предраковых изменений слизистой желудка, превентивный эффект подобного лечения может быть выражен в неполной степени или отсутствовать вовсе [20, 25, 36]. Помимо этого, многие специалисты высказывают опасения в отношении отдалённых последствий разрушения веками сложившегося биоценоза, включающего *Homo sapiens* и *Helicobacter pylori* [24].

Другие факторы риска

Высокое потребление соли является установленным фактором риска РЖ. Примечательно, что приём соли, в отличие от многих других ингредиентов пищи, поддаётся объективной оценке, например посредством соответствующего анализа суточной мочи [37]. Предполагается, что соль индуцирует экспрессию генов воспалительного ответа в слизистой желудка. Помимо соли, гастроканцерогенное действие приписывается некоторым другим пищевым консервантам. Считается, что употребление солений стало заметно снижаться во второй половине XX века, вследствие повсеместного внедрения бытовых холодильников [8].

Присутствие в рационе свежих фруктов и овощей уменьшает риск рака желудка. Подобное явление объясняется присутствием в свежих продуктах растительного происхождения антиоксидантов, например витамина С (аскорбиновой кислоты). Предполагается, что протективным действием по отношению к раку желудка обладает зелёный чай [5, 37].

Употребление мясной пищи, особенно жареного мяса, может в определённой мере способствовать развитию РЖ. По крайней мере отчасти этот эффект принято объяснять воздействием канцерогенных N-нитрозо-соединений [37]. Риск рака желудка также увеличен у людей, злоупотребляющих курением [13, 21]. Имеются сведения об ассоциации РЖ с ожирением, с определёнными группами крови, с употреблением алкоголя и т.д. [7]. Традиционный («чёрный») чай и кофе не обладают модулирующим действием на риск РЖ [37].