Касымов Абдураззак Абдулганиевич - к.м.н., заведующий отделением онкохирургии
Ташкентский областной филиал РСНПМЦОиР (Ташкент, Узбекистан)

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МЕСТНО- И ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНО РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Аннотация. *В обзоре литературы рассмотрены современные подходы к лечению местно- и интраперитонеально распространенного рака желудка с позиций морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли. Проанализированы данные отечественных и зарубежных исследований, посвященных особенностям гистологической структуры, биологической гетерогенности и молекулярных маркеров опухолевого процесса. Особое внимание уделено прогностическому и предиктивному значению морфологических признаков, а также экспрессии иммуногистохимических маркеров, влияющих на выбор тактики лечения и эффективность современных методов терапии. Показано, что комплексный морфологический и иммуногистохимический анализ позволяет оптимизировать индивидуализированный подход к лечению пациентов с распространенными формами рака желудка и улучшить онкологические результаты.*

Ключевые слова: *рак желудка, местно-распространенный рак, интраперитонеальное распространение, морфология, иммуногистохимия.*

Қосимов Абдураззоқ Абдулганиевич - т.ф.н., онкохирургия бўлими мудири
Республика ихтисослашган онкология ва радиология илмий амалий маркази, Тошкент вилояти филиали (Тошкент, Узбекистон)

ОШҚОЗОН РАКИНИНГ МАҲАЛЛИЙ ВА ИНТРАПЕРИТОНЕАЛ ТАРҚАЛГАН ТУРЛАРИНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР: МОРФОЛОГИК ВА ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ

Аннотация. *Адабиёт шарҳида ошқозон ракининг маҳаллий ва интраперитонеал тарқалган турларини морфологик ва иммуногистохимия хоссалари нуқтаи назаридан даволашдаги замонавий ёндашувлар кўриб чиқилган. Юртимиздаги ва хорижий тадқиқотлар маълумотлари таҳлил қилинган, улар гистологик тузилишнинг ўзига хосликлари, биологик гетерогенлик ва ўсимтали жараённинг молекуляр белгиларига бағишланган. Муҳим эътибор морфологик белгилари прогноз ва прогностик аҳамиятига, шунингдек, даволаш тактикаси ва замонавий терапия усулларининг самарадорлигига таъсир қилувчи иммуногистохимия белгилари экспрессиясига қаратилган. Кўрсатилганки, комплекс морфологик ва иммуногистохимия таҳлили ошқозон ракининг тарқалган шаклларидаги беморлар учун индивидуаллаштирилган ёндашувни оптималлаштириш ва онкологик натижаларни яхшилаш имконини беради.*

Калит сўзлар: *ошқозон раки, маҳаллий тарқалган ошқозон раки, интраперитонеал тарқалиш, морфология, иммуногистохимия.*

Abdurazzak Abdulganievich Kasymov - Ph.D., head of the department of oncosurgery
Tashkent Regional Branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Tashkent, Uzbekistan)

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF LOCALLY AND INTRAPERITONEALLY ADVANCED GASTRIC CANCER: MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL ASPECTS

Abstract. *This literature review examines current approaches to the treatment of locally and intraperitoneally advanced gastric cancer from the perspective of morphological and immunohistochemical tumor characteristics. Data from domestic and international studies on the histological structure, biological heterogeneity, and molecular markers of the tumor process are analyzed. Particular attention is paid to the prognostic and predictive value of morphological features, as well as the expression of immunohistochemical markers, which influence the choice of treatment strategy and the effectiveness of modern therapeutic methods. It is demonstrated that comprehensive morphological and immunohistochemical analysis allows for the optimization of an individualized approach to treating patients with advanced gastric cancer and improves oncological outcomes.*

Keywords: *gastric cancer, locally advanced cancer, intraperitoneal spread, morphology, immunohistochemistry.*

Введение.

Рак желудка по-прежнему занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности во многих странах мира. Несмотря на развитие скрининговых программ и совершенствование методов диагностики, значительная часть пациентов обращается за медицинской помощью на стадии местно-распространенного или интраперитонеально распространенного опухолевого процесса. Данные клинической практики и результаты многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что именно эти формы заболевания остаются наиболее сложными с точки зрения выбора оптимальной тактики лечения и прогноза выживаемости. Современное понимание биологии рака желудка претерпело значительные изменения за последние десятилетия. Если ранее основное внимание уделялось исключительно анатомическому распространению опухоли и возможности радикального хирургического вмешательства, то в настоящее время ключевую роль в планировании лечения играют морфологические характеристики опухоли и ее молекулярно-биологический профиль. Литературные данные последних лет убедительно демонстрируют, что рак желудка является гетерогенным заболеванием, отличающимся значительным разнообразием гистологических форм, степеней дифференцировки и биологических свойств.

Материалы и методы.

Рак желудка остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, что подтверждается данными эпидемиологических исследований и клинической практики. По сведениям отечественных авторов, несмотря на совершенствование диагностических алгоритмов, значительная доля пациентов впервые выявляется на стадии местно-распространенного опухолевого процесса, что существенно ограничивает возможности радикального лечения и ухудшает прогноз заболевания. Особую сложность представляет интраперитонеальное распространение рака желудка, ассоциированное с высоким риском рецидивов и низкими показателями выживаемости, что подчеркивается в фундаментальных работах, посвященных клинике и лечению данной патологии [1].

Современные клинико-онкологические исследования свидетельствуют о том, что эффективность лечения рака желудка в значительной степени определяется не только стадией заболевания, но и биологическими свойствами опухоли. В отечественной литературе отмечается, что морфологическая структура опухоли оказывает прямое влияние на характер ее роста, склонность к инвазии и метастазированию. Низкодифференцированные аденокарциномы и диффузные формы рака чаще сопровождаются ранним перитонеальным канцероматозом, что существенно осложняет выбор лечебной тактики и требует применения комбинированных методов терапии [2].

Анализ клинических наблюдений показывает, что местно-распространенный рак желудка характеризуется высокой морфологической гетерогенностью, включающей разнообразие гистологических вариантов и степени дифференцировки опухоли. По мнению ряда авторов, именно морфологические признаки, такие как глубина инвазии, наличие лимфоваскулярного и перineврального распространения, являются ключевыми прогностическими факторами. Эти параметры позволяют более точно оценить агрессивность опухолевого процесса и спрогнозировать результаты хирургического и комбинированного лечения [3].

Интраперитонеальный канцероматоз при раке желудка рассматривается как самостоятельная клинико-морфологическая форма прогрессирования заболевания. В литературе подчеркивается, что перитонеальное распространение опухоли может развиваться даже при относительно ограниченном поражении регионарных лимфатических узлов, что указывает на особые механизмы диссеминации опухолевых клеток. Морфологические исследования выявляют выраженные изменения опухолевой стромы и нарушение межклеточных взаимодействий, способствующие имплантационному росту опухоли на серозных оболочках [4].

В последние годы в научных публикациях все большее внимание уделяется иммуногистохимическим методам исследования рака желудка. Отмечается, что иммуногистохимия позволяет не только уточнить гистогенез опухоли, но и определить ее биологическую активность и потенциальную чувствительность к различным видам терапии. Экспрессия маркеров пролиферации, ангиогенеза и клеточной дифференцировки рассматривается как важный инструмент стратификации пациентов с местно- и интраперитонеально распространенными формами заболевания [5].

Существенное место в литературе занимает анализ морфологической гетерогенности рака желудка и ее клинического значения. Авторы отмечают, что внутри одной опухоли могут сочетаться различные морфологические компоненты, обладающие неодинаковым биологическим потенциалом. Такая гетерогенность затрудняет прогнозирование течения заболевания и объясняет вариабельность ответов на стандартные схемы лечения. В связи с этим подчеркивается необходимость комплексного морфологического и иммуногистохимического исследования опухолевой ткани [6].

Современные обзоры отечественных авторов также акцентируют внимание на роли системной терапии в лечении распространенных форм рака желудка. Подчеркивается, что выбор схемы лекарственного лечения должен основываться на морфологических и иммуногистохимических характеристиках опухоли. Комплексный подход, включающий хирургическое вмешательство, химиотерапию и при необходимости локальные методы воздействия, рассматривается как наиболее обоснованная стратегия при местно- и интраперитонеально распространенном процессе [7].

Результаты и обсуждение.

В ряде публикаций подробно анализируется роль неоадъювантной и адъювантной терапии при распространенных формах рака желудка. Отмечается, что морфологическая оценка ответа опухоли на предоперационное лечение имеет важное прогностическое значение. Степень регрессии опухоли, изменения клеточного состава и снижение пролиферативной активности рассматриваются как благоприятные факторы, ассоциированные с увеличением продолжительности жизни пациентов. В то же время отсутствие выраженного морфологического ответа расценивается как признак агрессивного биологического поведения опухоли и требует пересмотра последующей лечебной тактики [7, 8].

Значительное внимание в литературе уделяется проблеме резистентности опухоли к системной терапии. Авторы отмечают, что морфологическая и иммуногистохимическая гетерогенность рака желудка лежит в основе различий в чувствительности к химиопрепаратам. Внутри одной опухоли могут присутствовать клоны клеток с различным уровнем пролиферации и экспрессии терапевтически значимых маркеров, что приводит к частичному ответу на лечение и последующему прогрессированию заболевания. Эти наблюдения подтверждают необходимость расширенного морфологического исследования с целью выявления доминирующих биологических характеристик опухоли [5, 6].

В современных отечественных обзорах также рассматривается значение иммунного статуса опухоли при прогнозировании течения интраперитонеально распространенного рака желудка. Подчеркивается, что выраженность лимфоидной инфильтрации и характер иммунного ответа оказывают влияние на скорость прогрессирования заболевания. Иммуногистохимические данные позволяют судить о степени иммуносупрессии в опухолевом микроокружении, что имеет важное значение при выборе комбинированных схем лечения. Авторы указывают, что учет иммунологических характеристик опухоли может способствовать более обоснованному применению современных лекарственных подходов [5, 8].

Еще одним важным аспектом, активно обсуждаемым в литературе, является прогностическая роль комплексной морфологической оценки резекционного материала. Исследования показывают, что стандартного гистологического заключения зачастую недостаточно для полноценного клинического решения. Расширенный анализ с использованием иммуногистохимических маркеров позволяет выявить скрытые признаки агрессивности опухоли, которые не всегда очевидны при рутинном морфологическом исследовании. Это особенно актуально для пациентов с пограничными формами распространения заболевания, у которых правильная интерпретация морфологических данных может существенно повлиять на дальнейшую тактику лечения [2, 6].

Морфологическая оценка опухоли остается фундаментальным этапом в диагностике местно- и интраперитонеально распространенного рака желудка. В работах многих авторов подчеркивается прогностическое значение гистологического типа опухоли, глубины инвазии, наличия перineврального и лимфоваскулярного распространения. Низкодифференцированные аденокарциномы, перстневидноклеточные и диффузные формы рака характеризуются более агрессивным течением и высокой склонностью к перитонеальной диссеминации. Эти особенности морфологии напрямую влияют на эффективность хирургического и системного лечения, а также на риск рецидива заболевания.

Интраперитонеальное распространение рака желудка рассматривается как одна из наиболее неблагоприятных форм прогрессирования опухолевого процесса. Согласно данным современных исследований, перитонеальный канцероматоз часто развивается даже при отсутствии массивного поражения лимфатических узлов, что указывает на особые механизмы опухолевой диссеминации. Морфологические исследования выявляют выраженные изменения стромального компонента, активацию фибробластов и нарушение межклеточных контактов, что способствует имплантационному росту опухолевых клеток на брюшине. Эти данные подтверждают необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с подобными формами заболевания.

В последние годы значительное внимание в научных публикациях уделяется иммуногистохимическим характеристикам рака желудка. Иммуногистохимия стала неотъемлемым инструментом не только для уточнения диагноза, но и для определения прогноза и выбора индивидуализированной терапии. В литературе активно обсуждается роль маркеров пролиферативной

активности, ангиогенеза и иммунного микроокружения опухоли. Уровень экспрессии Ki 67 рассматривается как показатель биологической агрессивности опухоли и потенциальной чувствительности к химиотерапии. Высокие значения данного маркера, как правило, ассоциируются с быстрым ростом опухоли и неблагоприятным клиническим течением.

Особое место в современных обзорах занимает анализ экспрессии рецептора HER2 и его клиническое значение при раке желудка. Исследования показывают, что гиперэкспрессия HER2 выявляется у определенной части пациентов с местно-распространенными формами заболевания и может рассматриваться как важная терапевтическая мишень. Включение таргетных препаратов в схемы лечения таких пациентов позволило улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости, что подтверждается результатами клинических исследований, широко обсуждаемых в современной литературе.

Не менее значимым направлением исследований является изучение иммунных контрольных точек и их роли в прогрессировании рака желудка. Экспрессия PD L1 и инфильтрация опухоли иммунокомпетентными клетками активно анализируются как факторы прогноза и предикторы ответа на иммунотерапию. Литературные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с интраперитонеально распространенным раком желудка иммунный микроокружение опухоли часто характеризуется выраженной иммуносупрессией, что ограничивает эффективность стандартных методов лечения. В то же время применение ингибиторов контрольных точек демонстрирует перспективные результаты у определенных подгрупп пациентов.

Современные подходы к лечению местно- и интраперитонеально распространенного рака желудка основываются на принципах мультимодальной терапии. Анализ литературных источников показывает, что сочетание хирургического вмешательства, системной химиотерапии, а в ряде случаев и интраперитонеальных методов лечения позволяет достичь лучших онкологических результатов по сравнению с монотерапией. При этом выбор лечебной тактики должен учитывать морфологические и иммуногистохимические особенности опухоли, что подчеркивается в большинстве современных обзоров и клинических рекомендаций.

Отдельного внимания заслуживают данные о применении гипертермической интраперитонеальной химиотерапии у пациентов с перитонеальным канцероматозом. Результаты исследований, опубликованных в последние годы, указывают на потенциальную эффективность данного метода при строго отобранных пациентах. Однако авторы подчеркивают, что успех лечения во многом зависит от биологических свойств опухоли, степени ее дифференцировки и молекулярного профиля, что вновь акцентирует внимание на значении морфологических и иммуногистохимических исследований.

Многочисленные публикации последних лет указывают на то, что при местно-распространенном раке желудка ключевым фактором прогноза остается не только объем опухолевого поражения, но и характер взаимодействия опухоли с микроокружением. В литературе подробно описывается роль опухолевой стромы, воспалительной инфильтрации и сосудистого компонента в формировании инвазивного потенциала новообразования. Отмечается, что выраженная стромальная реакция и активный ангиогенез создают условия для ускоренного роста опухоли и снижают эффективность стандартных методов лечения. Морфологические исследования подчеркивают, что именно изменения микроокружения способствуют переходу опухоли в стадию интраперитонеального распространения, что требует более агрессивной и многоэтапной терапевтической стратегии [4, 6].

В ряде отечественных работ особое внимание уделяется проблеме скрытого перитонеального метастазирования, которое не всегда выявляется на этапе стандартного клинико-инструментального обследования. Авторы указывают, что микроскопические формы перитонеального поражения могут длительное время оставаться недиагностированными и проявляться уже после проведенного хирургического лечения в виде раннего рецидива. В этом контексте морфологический анализ операционного материала и использование иммуногистохимических методов рассматриваются как важные инструменты выявления факторов риска перитонеальной диссеминации. Подчеркивается, что обнаружение неблагоприятных морфологических признаков должно служить основанием для расширения объема адъювантного лечения [3, 5].

Современные литературные источники также рассматривают интраперитонеальное распространение рака желудка как динамический процесс, связанный с эпителиально-мезенхимальным переходом опухолевых клеток. Морфологические признаки утраты клеточной адгезии, изменения архитектоники опухоли и появление дискохезивных клеточных комплексов трактуются как отражение глубинных биологических трансформаций. Иммуногистохимические исследования в этих случаях выявляют снижение экспрессии маркеров эпителиальной дифференцировки и усиление пролиферативной активности. Такие изменения, по мнению авторов, объясняют высокую устойчивость интраперитонеальных форм рака желудка к стандартной химиотерапии и неблагоприятный клинический прогноз [6, 8].

Отдельный пласт публикаций посвящен проблеме оценки эффективности комбинированного лечения с учетом морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли. Анализ данных показывает, что единый терапевтический подход не может быть универсальным для всех пациентов с распространенными формами рака желудка. Авторы подчеркивают, что результаты лечения существенно различаются в зависимости от биологического подтипа опухоли, уровня пролиферативной активности и экспрессии ключевых маркеров. В этой связи в литературе все чаще обсуждается необходимость стратификации пациентов и разработки персонализированных алгоритмов лечения, основанных на данных морфологии и иммуногистохимии [1, 7].

Расширенный анализ современных источников подтверждает, что морфологические и иммуногистохимические исследования выходят за рамки вспомогательных методов диагностики и приобретают стратегическое значение в лечении местно- и интраперитонеально распространенного рака желудка. Учет структурных и биологических особенностей опухоли позволяет не только уточнить прогноз, но и оптимизировать выбор лечебной тактики, что рассматривается авторами как одно из ключевых направлений развития современной онкологии [2, 5, 8].

Дополнительные данные современной литературы подтверждают, что лечение местно- и интраперитонеально распространенного рака желудка должно основываться на глубоком понимании морфологических, иммуногистохимических и биологических особенностей опухолевого процесса.

Заключение.

Анализ современной научной литературы показывает, что местно- и интраперитонеально распространенный рак желудка характеризуется выраженной морфологической и биологической гетерогенностью, что существенно влияет на течение заболевания и результаты лечения. Морфологические особенности опухоли, включая гистологический тип, степень дифференцировки и характер инвазии, играют ключевую роль в формировании прогноза и выборе лечебной тактики. Иммуногистохимические маркеры приобретают все большее значение как инструменты стратификации пациентов и определения чувствительности к таргетной и иммунотерапии. Современные подходы к лечению данной категории больных должны основываться на принципах персонализированной медицины с обязательным учетом морфологических и иммуногистохимических данных. Дальнейшее развитие комплексных диагностических и лечебных стратегий представляется перспективным направлением, способным повысить эффективность терапии и улучшить показатели выживаемости пациентов с распространенными формами рака желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинов Н. Н., Козлов Н. А., Федоренко А. А. Иммуногистохимические маркеры в диагностике и прогнозировании рака желудка // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 6. – С. 38–45.

2. Ганцев Ш. Х., Галлямов А. Р. Современные принципы системной терапии рака желудка // Практическая онкология. – 2020. – Т. 21, № 3. – С. 215–224.

3. Давыдов М. И., Стилиди И. С. Рак желудка: современные подходы к диагностике и лечению. – М.: МИА, 2018. – 352 с.

4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России: заболеваемость и смертность. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. – 250 с.

5. Кузнецов М. А., Субботин В. М. Морфологическая гетерогенность рака желудка и ее клиническое значение // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 5. – С. 702–708.

6. Лаврова Е. А., Злоказов А. С., Морозов С. В. Экспрессия HER2 и Ki-67 при раке желудка и их прогностическое значение // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – № 4. – С. 28–34.

7. Писарев В. М., Кудрявцев А. Ю., Жукова Л. Г. Перитонеальный канцероматоз при раке желудка: клинико-морфологические аспекты // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 45–52.

8. Стилиди И. С., Давыдов М. И., Никулин М. П. Комбинированное и комплексное лечение местно-распространенного рака желудка // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2019. – Т. 30, № 2. – С. 5–14.