

УДК 616.33-006.6

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК ЖЕЛУДКА (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)**¹Белковец А.В., ^{1,2}Курилович С.А., ¹Решетников О.В.**¹ФГБУН «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Новосибирск, e-mail: belkovets@gmx.de;²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск

Рак желудка (РЖ) по-прежнему остается одной из важных онкологических проблем в России. Основная доля РЖ приходится на спорадические случаи с вовлечением многих факторов риска, однако 5-10% больных имеют отягощенный семейный анамнез, т.е. генетическую предрасположенность к развитию РЖ (перстневидно-клеточный рак, низкодифференцированная аденокарцинома). Исследования с применением молекулярно-генетических технологий позволили выявить герминальные мутации в гене CDH1 (E-кадгерин) и выделить в самостоятельную нозологическую единицу – наследственный диффузный рак желудка (НДРЖ), характеризующийся аутосомно-доминантным типом наследования. В статье представлены современные данные о клинических и морфологических особенностях НДРЖ, молекулярных факторах патогенеза и методах лечения.

Ключевые слова: наследственный диффузный рак желудка, герминальные мутации, E-кадгерин, ген CDH1, перстневидно-клеточная карцинома, низкодифференцированный рак

HEREDITARY GASTRIC CANCER**¹Belkovets A.V., ^{1,2}Kurilovich S.A., ¹Reshetnikov O.V.**¹Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, e-mail: belkovets@gmx.de;²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

The gastric cancer (GC) still remains to be one of important oncological problems in Russia. The main proportion of GC is the share of sporadic cases with involvement of many risk factors, however, 5-10% of the patients have the burdened family history, i.e. genetic predisposition to development of GC (signet-ring cell carcinoma, poorly differentiated carcinoma). Researches with application of molecular and genetic technologies allowed to reveal germline mutation in CDH1 gene (E-cadherin) and to allocate a hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) in independent nosological unit with autosomal dominant type of inheritance. The modern data on clinical and morphological features of HDGC, molecular factors of pathogenesis and treatment methods are presented.

Keywords: hereditary diffuse gastric cancer, germline mutations, E-cadherin, CDH1 gen, signet-ring cell carcinoma, poorly differentiated carcinoma

Проблема рака желудка

В России рак желудка (РЖ) является одной из самых актуальных проблем онкологии. Около 40 тысяч россиян ежегодно умирают от этой патологии. За год в нашей стране регистрируется 48,8 тысяч новых случаев этого заболевания, что составляет около 11% от всех злокачественных опухолей [1].

РЖ, как правило, возникает спорадически при участии внешних факторов риска, таких как инфекция *Helicobacter pylori* (НР-инфекция), особенности питания и образа жизни. Однако около 5–10% пациентов, страдающих РЖ, имеют отягощенный онкологический семейный анамнез. Это, в свою очередь, подразумевает генетическую предрасположенность к развитию таких форм РЖ, как перстневидно-клеточный рак и низкодифференцированная аденокарцинома. В 1998 г. было продемонстрировано, что ген, кодирующий молекулу белка E-кадгерина (CDH1), является ответственным за высокую распространенность диффузного рака желудка (ДРЖ) во многих поколениях большой семьи маори из Новой Зеландии

[11]. Более того, герминальные мутации были обнаружены также у более 90 семей с историей ДРЖ. Выделение наследственного диффузного рака желудка (НДРЖ), ассоциированного с CDH1, привело в 1999 г. к формированию группы ученых разных специальностей, объединившихся в Международный консорциум (International Gastric Cancer Linkage Consortium – IGCLC) по разработке критериев наследственного РЖ. Задачей консорциума была также разработка рекомендаций по диагностике и медико-генетическому консультированию [13].

CDH1 мутации

Всего было идентифицировано свыше 80 различных герминальных мутаций в кодирующем CDH1 регионе. Мутации 1137G>A и 1901C>T были выявлены в шести и пяти различных семьях соответственно. Однако до сих пор не выявлены очевидные корреляции генотипа с фенотипическими проявлениями, а результаты многих исследований указывают на возможность влияния разных мутаций на проявления заболевания и пенетрантность [32, 34]. В противоположность другим синдро-

мам предрасположенности к раку, таким как семейный аденоматозный полипоз, только 50% CDH1 герминальных мутаций полностью инактивируют эту копию гена (сдвиг рамки считывания или нонсенс мутация). Мутации сайта сплайсинга и миссенс мутации составляют 20 и 30% соответственно от всего спектра мутаций, и это наталкивает на мысль, что снижение, а не потеря активности E-кадгерина может уже быть достаточным для инициации заболевания [34]. Герминальные CDH1 мутации являются редкими и оцениваются приблизительно в 1% от всех случаев РЖ как в популяциях с низкой распространенностью РЖ, так и в странах с высокой распространенностью, таких как Япония, Корея, Италия и Португалия [5].

В России недавно проведено молекулярно-генетическое исследование у 9 пробандов с перстневидноклеточным РЖ. Поиск наследственных мутаций проводился в гене-супрессоре диффузного РЖ – гене CDH1, обнаружена новая наследственная мутация (с.1005delA) и один редкий вариант (с.2253C>T). Частота наследственных мутаций в выборке Российских пациентов составила 1/9 (11,1%) [2].

Пенетрантность и клинический фенотип

Классификация Laugen, предложенная еще в 60-е годы, разделила аденокарциному желудка на два основных гистологических типа: 1 – хорошо дифференцированный или интестинальный тип, и 2 – недифференцированный или диффузный тип [21]. Опухоли интестинального типа, как правило, ассоциированы с атрофическим гастритом тела желудка, кишечной метаплазией и чаще встречаются у мужчин в старших возрастных группах. Рак диффузного типа обычно развивается при пангастрите без атрофии, имеет примерно одинаковое соотношение между полами и чаще выявляется в молодом возрасте [21, 25]. Герминальные CDH1 мутации специфически ассоциированы с диффузным типом аденокарцином желудка, но не с другими типами РЖ при отсутствии диффузного компонента [18]. ДРЖ наследуется по аутосомно-доминантному типу среди семей с НДРЖ. Начальная пенетрантность была получена в 11 семьях и оценивала кумулятивный риск ДРЖ в 67% и 83% для мужчин и женщин носителей мутации соответственно [32]. Средний возраст наступления заболевания может также варьировать в зависимости от генотипа [29]. Самый молодой случай НДРЖ описан для 14 летнего возраста, а самый старший – для 82 лет. Генетические/эпигенетические вариации и факторы внешней среды явля-

ются дополнительными параметрами, модулирующими последствия наследственных CDH1 мутаций. Было обнаружено, что в семьях с НДРЖ с той же частотой выявляется лобулярный рак груди (ЛРГ). Ожидаемая пенетрантность ЛРГ в семьях носителей мутации находится в пределах от 39 до 54%, но эти цифры получены из малого числа наблюдений и могут быть интерпретированы с осторожностью [32]. CDH1 герминальные мутации были также диагностированы в семьях с НДРЖ у пациентов с колоректальным раком, опухолями легких и слюнных желез [10]. Однако настоящее число раков кроме ЛРГ очень мало, чтобы говорить о значимой ассоциации с НДРЖ.

Лечение

Главное правило в лечении семей с НДРЖ заключается в пресимптоматической идентификации носителей мутации, проведении профилактической гастрэктомии в определенном возрасте или эндоскопическом наблюдении и терапевтической гастрэктомии в случае обнаружения рака. Опубликовано несколько клинических руководств, рекомендованных для ведения таких пациентов [5, 6].

Клинические критерии, определение мутации и пресимптоматическое тестирование

Первый шаг заключается в определении CDH1 герминальной мутации в семьях с подозрением на НДРЖ. По определению IGCLC ДРЖ считается наследственным, если: 1) у родственников первой или второй степени родства имеется два и более случаев морфологически доказанного диффузного рака, при этом, по крайней мере в одном случае, диагноз установлен в возрасте до 50 лет; 2) у родственников первой или второй степени родства три случая и более доказанного ДРЖ в любом возрасте; 3) симплексный случай (то есть, единственное возникновение в семье) ДРЖ, возникающего в возрасте до 40 лет; 4) индивидуальный или семейный случай ДРЖ или лобулярного рака молочной железы (ЛРМЖ), один из которых диагностирован в возрасте до 50 лет [5, 13]. Герминальные CDH1 мутации определяются примерно в 50% семей с вышеперечисленными критериями. Brooks-Wilson и соавт. предложили более расширенный набор критериев по включению семей, у которых могут быть такие мутации [6]. Но, даже применяя эти критерии, семьи с герминальными мутациями могут быть пропущены. Поэтому всесторонний скрининг CDH1 мутации требует включения в поиск пограничных семей и случаев. Диагностическое

тестирование на наличие известной мутации обычно предлагается членам семьи, начиная с 16 лет (нижняя граница возраста лимитирована дачей информированного согласия) [5]. В этом возрасте риск развития симптоматического ДРЖ составляет менее 1% [32]. Однако в семьях с доказанным НДРЖ тестирование должно проводиться и в более раннем возрасте, и такие семьи должны рассматриваться с индивидуальным подходом (с учетом зрелости ребенка, беспокойства внутри семьи, тяжести семейного анамнеза и др.).

Эндоскопический контроль

Профилактическая гастрэктомия – это только возможность предотвратить развитие и/или распространение НДРЖ. Однако не каждый носитель мутации готов перенести такого рода профилактическую инвадизирующую операцию. Это касается, в основном, молодых пациентов, которые не понимают проблемы и беспокоятся по поводу влияния такого лечения на физическое и психологическое здоровье. Эндоскопическое наблюдение особенно важно в случае отказа от профилактической гастрэктомии и должно проводиться врачом с опытом эндоскопии НДРЖ. Однако эндоскопический контроль может быть проблематичен в случае ДРЖ, так как опухоль может прогрессировать и под нормальной слизистой желудка. Даже поздние стадии рака с вовлечением в процесс тканей, окружающих желудок, могут не вызывать видимых изменений поверхностного эпителия [33]. Тем не менее, ранние стадии НДРЖ, ограниченные слизистой оболочкой желудка, для опытного глаза могут быть заметными и выглядеть бледными, иногда белыми поврежденными участками. Окрашивание во время эндоскопии конго-красным и метилен-синим делает эти белесые участки более видимыми, но ограничивает их применение в рутинной практике из-за предполагаемого канцерогенного эффекта [33]. Таким образом, эндоскопический контроль с использованием стандартной эндоскопии может выявлять подозрительные повреждения, если проводится опытным врачом. В настоящее время широко обсуждается применение узкоспектральной эндоскопии (narrow band imaging – NBI) в плане диагностики патологических изменений слизистой желудка, включая предраковые изменения и ранний РЖ. Однако при эндоскопическом наблюдении существует риск пропустить заболевание и поэтому профилактическая гастрэктомия является рекомендуемой стратегией. По мнению Guilford P. и соавт. такое решение основывается на рекомендации ге-

нетиков, дающих заключение о большом риске пропуска рака при эндоскопическом контроле [10]. Если же пациент выбирает наблюдение, то рекомендации должны также включать инструкцию по минимизации общепринятых факторов риска рака, таких как курение, употребление соленой, копченой пищи, а также увеличение в рационе питания овощей и фруктов и улучшение общей физической формы [19]. Более того, в случае выявления *H. pylori* инфекции, носители мутации должны подвергаться обязательному лечению.

Хирургическое лечение

Только тотальная гастрэктомия гарантирует удаление всей слизистой желудка. Стандартная процедура гастрэктомии как для асимптомных пациентов, так и для пациентов с ранним НДРЖ, выявленном при наблюдении, заключается в D2 диссекции с сохранением селезенки и поджелудочной железы, реконструкции с наложением эзофагоэнностомы по Roux-en-Y без создания резервуара из тощей кишки. Такая техника позволяет увеличить время транзита по кишечнику и уменьшить возникающий при отсутствии желудка дефицит всасывания у таких пациентов [24].

Гистопатологические находки

Несмотря на отсутствие симптомов у носителей мутации, микроскопическое обследование профилактически удаленного желудка, выявляет множественные очаги перстневидноклеточной карциномы под неповрежденным поверхностным эпителием [7, 14]. Перстневидноклеточная карцинома (ПК) и низкодифференцированная карцинома являются основными подтипами ДРЖ и частью фенотипа НДРЖ. Разное число (от единичных до нескольких сотен) очагов ПК было обнаружено в каждом удаленном желудке с НДРЖ независимо от возраста пациента. Эти очаги, обычно маленькие по размеру (≤ 1 мм в диаметре), ограничиваются слизистой желудка без вовлечения лимфатических узлов (TNM стадия T1a) и состоят в основном из перстневидных клеток (при окраске гематоксилином и эозином опухолевые клетки содержат пустые вакуоли с оттеснением ядра на периферию клетки, вид перстня). В глубокой части таких очагов находятся менее дифференцированные клетки, а более крупные очаги (≥ 3 мм) могут содержать большую пропорцию таких клеток [15]. При проведении эндоскопии такие большие повреждения выглядят белыми поврежденными участками на слизистой [33]. Такие очаги ПК внутри слизистой являются универсальными находками у носителей

мутации, поэтому они считаются ранним НДРЖ. В противоположность ранней стадии НДРЖ, поздние стадии НДРЖ (стадия $\geq T3$, вовлечение серозной оболочки) гистологически представлены низкодифференцированной карциномой [15, 34]. Таким образом, ПК характерна для ранней стадии НДРЖ. Данный вывод подтверждается детально изученной стадией T2 (с инвазией с мышечный слой) НДРЖ, которая показывает морфологический спектр с наличием перстневидных клеток в поверхностной слизистой и низкодифференцированных раковых клеток в более глубоких слоях [15, 34]. Такие морфологические находки указывают на то, что прогрессия при НДРЖ связана с приобретением раковой клетки низкодифференцированного фенотипа. Более того, гистология ПК также чаще встречается и на ранних стадиях спорадического ДРЖ в сравнении с более поздними стадиями [16].

Послеоперационный прогноз

Данные по долгосрочному выживанию пациентов с НДРЖ после гастрэктомии еще не доступны, но могут быть рассчитаны на основании данных о выживаемости в случае спорадического ДРЖ. Как сказано выше, пациенты с НДРЖ, прошедшие скрининг или с показаниями к проведению профилактической гастрэктомии, уже имеют ранний НДРЖ. Считается, что диффузный тип карцином, а также ПК имеют более плохой прогноз в сравнении с интестинальным типом рака [25]. Это может быть результатом задержки постановки диагноза ДРЖ, начала заболевания в молодом возрасте и трудностями диагностики ранних стадий ДРЖ. Однако внимательное сравнение интестинального и диффузного типов рака желудка предполагает схожий результат [17]. Более того, большинство исследований обнаружили значительно лучшие исходы для раннего перстневидноклеточного рака в сравнении с опухолями, принадлежащими к другим гистологическим типам [16, 36]. А 5-ти летняя выживаемость пациентов с ранней стадией ПК составляет более 90% [16]. Послеоперационный прогноз для ранней стадии НДРЖ (при отсутствии метастазов в лимфатические узлы), вероятно, будет прекрасным. Однако очень важно иметь в виду то, что риск развития рака других локализаций у носителей мутации в гене CDH1 пока неизвестен [10].

Скрининг рака груди

Женщины – носительницы CDH1 мутации должны наблюдаться в плане выявления лобулярного рака груди (ЛРГ). Из двух основных форм рака груди, дистальной

и лобулярной, лобулярный сложнее диагностировать из-за диффузного характера роста и отсутствия микрокальцификации [23]. Ультразвук и магнитно-резонансная томография (МРТ), по сравнению с маммографией, являются более эффективными в плане диагностики ЛРГ [23]. Протоколы наблюдений за женщинами носительницами CDH1 мутации основаны на опыте скрининга семей с мутациями в гене BRCA1, с рекомендацией проводить дважды в год клиническое обследование и ежегодную маммографию совместно с ультразвуком и МРТ у лиц старше 35 лет [10].

Низкоуровневая регуляция E-кадгерина и начало заболевания

Белок E-кадгерин, кодируемый геном CDH1, является ключевым компонентом, обеспечивающим адгезивные межклеточные контакты эпителиальных клеток [20]. Потеря активности E-кадгерина продемонстрирована при многих эпителиальных раках и обычно связана с прогрессией заболевания [8]. В случае НДРЖ (с мелкими очагами перстневидноклеточной карциномы) дефицит E-кадгерина, возникающий в результате снижения регуляции белка, важен для начала заболевания [15]. Постоянная низкоуровневая регуляция E-кадгерина указывает на то, что ген CDH1 действует как классический супрессор опухолей. Миссенс мутации, делеции и эпигенетические нарушения (гиперметилирование промотора) относятся к потенциальным механизмам, необходимым для начала заболевания [28].

Дефицит E-кадгерина, механизмы онкогенеза

Потеря адгезивных свойств эпителиальной пластинки, вследствие низкоуровневой регуляции E-кадгерина, считается одним из условий прогрессии заболевания [15]. Как дефицит E-кадгерина может инициировать рост опухоли, пока не понятно. Известно, что потеря адгезивности имеет серьезные последствия на клеточном уровне. Так, межэпителиальные соединения позволяют определять местоположение для правильной дифференцировки, они также необходимы для формирования апикально-базальной полярности (что является отличительным признаком эпителиальных клеток) и обеспечивают фиксированные точки для митотического шпинделя (что необходимо для контроля над клеточным делением) [22, 31]. Полярность клетки влияет на распределение исходных клеточных детерминантов (индукторов специфического пути дифференцировки) к одному полюсу клетки [4]. Направление митотического шпинделя

может влиять на равномерность распределения исходных клеточных детерминант между дочерними клетками. Результатом деления могут быть две одинаковые дочерние клетки, т.е. симметричное деление с расположением оси деления параллельно градиенту клетки или асимметричное деление с неравномерным распределением и разделением клеточного градиента осью деления. Определение судьбы клетки особенно важно в контексте биологии стволовых клеток. Стволовые клетки могут регенерировать целые органы из-за их уникальной способности производить две дочерние стволовые клетки (симметричное деление) или одну дочернюю стволовую клетку и одну клетку предшественницу (асимметричное деление), что вызывает дифференцировку [10]. Нарушение баланса между симметричным и асимметричным делением может быть опасным и, как считают многие, лежать в основе малигнизации [3]. В случае возникновения некоторых эпителиальных раков показана роль субпопуляции так называемых раковых стволовых клеток, способных инициировать и поддерживать успешный рост опухоли. Как и нормальные стволовые клетки, недифференцированные раковые стволовые клетки могут производить дифференцированные раковые клетки (асимметричное деление) или повышать свой собственный пул (симметричное деление) на неограниченное время [3]. Пропорция таких раковых стволовых клеток в опухоли определяет ее агрессивность [9, 27]. Учитывая тот факт, что E-кадгерин важен для межклеточной адгезии, установления полярности и правильного направления митотического шпинделя, считается, что низкоуровневая регуляция CDH1, возможно, оказывает прямой эффект на контроль над делением стволовых клеток и обеспечивает необходимые условия для развития опухоли [10].

Формирование ранних очагов НДРЖ

Ранние очаги НДРЖ имеют очевидное происхождение в верхнем перешейке, части пролиферативной зоны желез желудка (шеечная область) и предполагаемом местонахождении стволовых клеток желудка [15]. Раковые клетки, расположенные близко к верхнему перешейку, являются пролиферативными, часто плохо дифференцированными, и ведут к образованию типичных перстневидных клеток, локализованных в поверхностной слизистой желудка. В такого рода очагах типичные перстневидные клетки составляют подавляющее большинство [15]. В отличие от многих других карцином на начальных стадиях развития

ранний НДРЖ характеризуется гипопролиферативностью. Другая отличительная особенность заключается в том, что ранний НДРЖ развивается в пределах собственной пластинки, хотя обычно раковые клетки проникают через базальную мембрану, что классифицирует такое повреждение как малигнизацию. Более того, такие очаги не экспрессируют протеины, ассоциированные с инвазией, что наблюдается на более поздних стадиях НДРЖ (стадия \geq T1b, с вовлечением подслизистого слоя). Numaq В. и соавт. объясняют это тем, что пролиферирующие раковые клетки, расположенные близко к перешейку, первоначально происходят из шейных клеток слизистой желудка, которые, созревая, превращаются в пепсиногенпродуцирующие главные клетки [15]. В нормальных условиях пепсиноген секретируется в просвет желудка, однако, ранние раковые клетки теряют свою полярность и начинают выделять пепсиноген во всех направлениях. Это приводит к частичному перевариванию основной мембраны и образованию окон, через которые клетки, потерявшие адгезивные свойства, могут проникать в собственную пластинку. Таким образом, возможно формирование ранней стадии НДРЖ происходит из региона стволовых клеток желудка с дифференцировкой к неделящимся перстневидным клеткам с низким инвазивным потенциалом. По мнению Guilford P. и соавт. это объясняет наличие длительного асимптомного течения раннего НДРЖ у носителей CDH1 мутации и значительно лучший прогноз, связанный с выявлением ранней перстневидноклеточной карциномы [10].

Прогрессирование заболевания

Прогрессирование очагов рака, локализованных внутри слизистой в подслизистую оболочку, связано с приобретением опухолью низкодифференцированного фенотипа. Значительное число низкодифференцированных клеток в начале заболевания встречаются в больших очагах внутри слизистой и часто демонстрируют морфологию по типу мезенхимальной. В противоположность перстневидным клеткам, низкодифференцированные клетки экспрессируют активную c-Src киназу, являющуюся индуктором эпителиально-мезенхимальных переходов (EMTs) с инвазивным раковым фенотипом. Активация c-Src в основном наблюдается на более поздних стадиях, указывая на то, что киназы имеют отношение к прогрессированию заболевания [15]. Более того, низкодифференцированные клетки также экспрессируют Fak, Stat3 и мезенхимальный маркер фибронектин. К другим протеинам,

ассоциированным с инвазией, которые также определяются на низкодифференцированных клетках, но не на перстневидных, относятся Mmp-2 и Mmp-9. Таким образом, между низкодифференцированными и перстневидными клетками внутри слизистой существуют различия, что говорит о «ленивой» природе последних. Эти находки говорят также о том, что одна низкоуровневая регуляция CDH1 не индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход в ткани желудка. Что же приводит к активации c-Src киназы и к индукции эпителиально-мезенхимального перехода, неизвестно. Данные, полученные при изучении спорадических случаев заболевания, предполагают амплификацию 20q, региона, включающего c-Src ген с переходом от перстневидноклеточной карциномы к низкодифференцированному раку [29]. Такого рода эпителиально-мезенхимальные переходы могут быть видны в больших очагах внутри слизистой и при проведении эндоскопии выглядеть в виде бледных пятен (возможно из-за уменьшения кровоснабжения и гипоксии). Гипоксия, в свою очередь, может также выступать в качестве индуктора эпителиально-мезенхимального перехода и может способствовать прогрессии заболевания [26].

Перспективы

Эндоскопическое наблюдение или профилактическая гастрэктомия значительно сократили число смертей от РЖ в пораженных семьях. Однако эндоскопическое наблюдение ДРЖ сопряжено с риском пропуска заболевания. Хотя молекулярная биология и предполагает, что ранний НДРЖ «ленив», однако потенциал таких очагов к прогрессированию остается непредсказуемым [10]. Профилактическая гастрэктомия, с одной стороны, устраняет этот риск, но с другой – может добавлять его в послеоперационном периоде. Ожидается, что применение новых молекулярных технологий поможет в описании биологии перстневидных и низкодифференцированных раковых клеток и их окружения. Такого рода знания должны позволить разработать *in vivo* маркеры, характерные для перстневидных клеток, с целью улучшения их обнаружения при проведении эндоскопии. Это может быть полезным и для выявления очагов перстневидноклеточной карциномы при диагностике спорадических случаев заболевания. Несмотря на то, что РЖ занимает 2-ое место по причине смерти от рака во всем мире, до сих пор не существует химиотерапевтических агентов, воздействующих на эту патологию. Однако молекулярные исследования НДРЖ выявили новые потенциальные ми-

шени, приемлемые и для ДРЖ. Например, роль ингибитора c-Src киназы исследуется при других раках и показывает благоприятный токсикологический профиль [12]. Ингибитор c-Src может подавить инвазию очагов внутри слизистой в подслизистый слой и теоретически может отложить проведение гастрэктомии. Более того, изучение эпигенетических поломок, вероятно, скажется на выявлении этиологических причин НДРЖ и сможет открыть пути к разработке новых эпигенетических лекарств, таких, как агенты деметилирования и ингибиторы гистондеацетилазы (histone deacetylase) [37].

Обновленные в 2015 г. Международные Рекомендации включают пересмотренные критерии тестирования CDH1 (с учетом первой степени и второй степени родства): 1) семьи с двумя или больше пациентов с раком желудка в любом возрасте, один подтвержденный НДРЖ; 2) лица с НДРЖ в возрасте до 40 лет и 3) семьи с диагнозами НДРЖ и лобулярного рака груди (один диагноз в возрасте до 50 лет). Кроме того, тестирование CDH1 необходимо у пациентов с двусторонним или семейным ЛРГ в возрасте до 50 лет, пациенты с ДРЖ и расщелиной губы или нёба, и лица с предшественниками перстневидно-клеточной карциномой. Учитывая высокий уровень смертности, связанный с инвазивной стадией, профилактическая тотальная гастрэктомия в рекомендуется для лиц с патогенными CDH1 мутациями. Наблюдение рака молочной железы с ежегодной МРТ груди, начиная с возраста 30 для женщин с мутацией в CDH1 рекомендуется. Стандартное эндоскопическое наблюдение рекомендуется для тех, у кого невозможна резекция желудка в текущий момент времени, лицам с вариантами CDH1 неопределенного значения и тех, кто соответствует критериям ДРЖ без герминальных мутаций [35].

Список литературы

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. – 2008. Т. 19. – №2 (прил.1). – С.53.
2. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Кашников В.Н. и др. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к диффузному раку желудка у российских пациентов // Вопросы онкологии. – 2013. – № 5. – С. 580-584.
3. Al-Hajj M., Clarke M.F. Self-renewal and solid tumor stem cells // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23. – P. 7274–7282.
4. Betschinger J., Mechtler K., Knoblich J.A. Asymmetric segregation of the tumor suppressor brat regulates self-renewal in *Drosophila* neural stem cells // *Cell*. 2006. Vol.124. P. 1241–1253.
5. Blair V., Martin I., Shaw D., Winship I., Kerr D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2006. – Vol.4. – P. 262–275.
6. Brooks-Wilson A.R., Kaurah P., Suriano G., Leach S., Senz J. et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary

- diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria // *J Med Genet.* 2004. Vol. 41. P. 508–517.
7. Charlton A., Blair V., Shaw D., Parry S., Guilford P., Martin I.G. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone // *Gut.* 2004. Vol. 53. P. 814–820.
 8. D'Souza-Schorey C. Disassembling adherens junctions: breaking up is hard to do // *Trends Cell Biol.* 2005. Vol. 15. P. 19–26.
 9. Glinsky G.V., Berezovska O., Glinskii A.B. Microarray analysis identifies a death-from-cancer signature predicting therapy failure in patients with multiple types of cancer // *The J Clin Invest.* 2005. Vol. 115. P. 1503–1521.
 10. Guilford P., Blair V., More H. and Humar B. A short guide to hereditary diffuse gastric cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2007; 5(4): 183–194.
 11. Guilford P., Hopkins J., Harraway J., McLeod M., McLeod N., Harawira P., Taite H., Scoular R., Miller A., Reeve A.E. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer // *Nature.* 1998. Vol. 392. P. 402–405.
 12. Guilhot F., Apperley J., Kim D.W., Bullorsky E.O., Baccarani M., Roboz G.J. et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase // *Blood.* 2007. Vol. 109. P. 4143–4150.
 13. Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D., Carneiro F. et al. International Gastric Cancer Linkage Consortium; Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research // *J Med Genet.* 2010. Vol. 47. P. 436–44.
 14. Francis W.P., Rodrigues D.M., Perez N.E., Lonardo F., Weaver D., Webber J.D. Prophylactic laparoscopic-assisted total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer // *JSLs.* 2007. Vol. 11. P. 142–147.
 15. Humar B., Fukuzawa R., Blair V., Dunbier A., More H., Charlton A., Yang H.K. et al. Destabilized adhesion in the gastric proliferative zone and c-Src kinase activation mark the development of early diffuse gastric cancer // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. P. 2480–2489.
 16. Hyung W.J., Noh S.H., Lee J.H., Huh J.J., Lah K.H., Choi S.H., Min J.S. Early gastric carcinoma with signet ring cell histology // *Cancer.* 2002. Vol. 94. P. 78–83.
 17. Kattan M.W., Karpeh M.S., Mazumdar M., Brennan M.F. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma // *J Clin Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 3647–3650.
 18. Keller G., Vogelsang H., Becker I., Hutter J., Ott K., Candidus S., Grundei T. et al. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation // *Am J Pathol.* 1999. Vol. 155. P. 337–342.
 19. Kelley J.R., Duggan J.M. Gastric cancer epidemiology and risk factors // *J Clin Epidemiol.* 2003. Vol. 56. P. 1–9.
 20. Larue L., Ohsugi M., Hirchenhain J., Kemler R. E-cadherin null mutant embryos fail to form a trophoblast epithelium // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994. Vol. 91. P. 8263–8267.
 21. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification // *Acta Pathologica Microbiologica Scand.* 1965. Vol. 6. P. 31–49.
 22. Le Borgne R., Bellaiche Y., Schweisguth F. Drosophila E-cadherin regulates the orientation of asymmetric cell division in the sensory organ lineage // *Curr Biol.* 2002. Vol. 12. P. 95–104.
 23. Le Gal M., Ollivier L., Asselain B., Meunier M., Laurent M., Vielh P., Neuenschwander S. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas // *Radiology.* 1992. Vol. 185. P. 705–708.
 24. Lewis F.R., Mellinger J.D., Hayashi A., Lorelli D., Monaghan K.G., Carneiro F., Huntsman D.G., Jackson C.E., Caldas C. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer // *Surgery.* 2001. Vol. 130. P. 612–617.
 25. Lo S.S., Wu C.W., Hsieh M.C., Kuo H.S., Lui W.Y., P'Eng F.K. Relationship between age and clinical characteristics of patients with gastric cancer // *J Gastroenterol Hepatol.* 1996. Vol. 6. P. 511–14.
 26. Luo Y., He D.L., Ning L., Shen S.L., Li L., Li X. Hypoxia-inducible factor-1 α induces the epithelial-mesenchymal transition of human prostate cancer cells // *Chin Med J (Engl).* 2006. Vol. 119. P. 713–718.
 27. Mihara K., Chowdhury M., Nakaju N., Hidani S., Ihara A., Hyodo H. et al. Bmi-1 is useful as a novel molecular marker for predicting progression of myelodysplastic syndrome and patient prognosis // *Blood.* 2006. Vol. 107. P. 305–308.
 28. Oliveira C., de Bruin J., Nabais S., Ligtenberg M., Moutinho C., Nagengast F.M., Seruca R., van Krieken H., Carneiro F. Intragenic deletion of CDH1 as the inactivating mechanism of the wild-type allele in an HDGC tumour // *Oncogene.* 2004. Vol. 23. P. 2236–2240.
 29. Oliveira C., Bordin M.C., Grehan N., Huntsman D., Suriano G., Machado J.C. et al. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred // *Hum Mutat.* 2002. Vol. 19. P. 510–517.
 30. Peng D.F., Sugihara H., Mukaisho K., Tsubosa Y., Hattori T. Alterations of chromosomal copy number during progression of diffuse-type gastric carcinomas: metaphase- and array-based comparative genomic hybridization analyses of multiple samples from individual tumours // *J Pathol.* 2003. Vol. 201. P. 439–450.
 31. Perez-Moreno M., Jamora C., Fuchs E. Sticky business: orchestrating cellular signals at adherens junctions // *Cell.* 2003. Vol. 112. P. 535–548.
 32. Pharoah P.D., Guilford P., Caldas C. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families // *Gastroenterology.* 2001. Vol. 121. P. 1348–1353.
 33. Shaw D., Blair V., Framp P., Harawira P., McLeod M., Guilford P., Parry S., Charlton A., Martin I.G. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? // *Gut.* 2005. Vol. 54. P. 461–468.
 34. Suriano G., Oliveira C., Ferreira P., Machado J.C., Bordin M.C. et al. Identification of CDH1 germline missense mutations associated with functional inactivation of the E-cadherin protein in young gastric cancer probands // *Hum Mol Genet.* 2003. Vol. 12. P. 575–582.
 35. Van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F., Guilford P., Huntsman D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers // *J Med Genet.* 2015. Vol. 52. P. 361–374.
 36. Yokota T., Kunii Y., Teshima S., Yamada Y., Saito T., Kikuchi S., Yamauchi H. Signet ring cell carcinoma of the stomach: a clinicopathological comparison with the other histological types // *Tohoku J Exp Med.* 1998. Vol. 186. P. 121–130.
 37. Yoo C.B., Jones P.A. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future // *Nat Rev Drug Discov.* 2006. Vol. 5. P. 37–50.