

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., доцент Зуков Р.А.

Руководитель ординатры: к.м.н., доцент Гаврилюк Д.В.

РЕФЕРАТ на тему: «Злокачественные новообразования желудка»

Выполнил:
Ординатор 1 года Обучения,
Топалян Х.А.

Оглавление

Введение

1. Особенности питания и факторы окружающей среды
2. Инфекционный фактор
3. Генетические факторы
4. Патогенез
5. Фоновые и предраковые заболевания желудка
6. Клиническая картина
7. Диагностика
8. Лечение рака желудка
9. Комбинированные операции при раке желудка
10. Хирургическое лечение кардиоэзофагеального рака
11. Паллиативные операции при раке желудка
12. Химиотерапия при раке желудка

Литература

Введение

Рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных заболеваний в мире. Ежегодно регистрируется почти 800 тысяч новых случаев и 628 тысяч смертей от этого заболевания. Странами-"лидерами" являются Япония, Россия, Чили, Корея, Китай (40% всех случаев), Коста-Рика, Филиппины. Странами с низкой заболеваемостью являются США, Австралия, Новая Зеландия. В США ежегодно регистрируется 24 тысячи новых больных. В Японии, численность населения которой составляет 126 млн. и вполне сопоставима с населением России, заболеваемость у мужчин составляет 77,9 и у женщин 33,3 на 100000 населения (мировой стандарт). Число вновь выявленных больных в России снизилось с 1990 года на 10 тысяч (16%) и составило 48,2 тысячи. Заболеваемость среди мужчин почти вдвое превышает заболеваемость среди женщин и составляет 32,8 на 100000 тысяч населения (44,5 в 1990 году), для женщин – 14,3 (19,6 в 1990 году). В России самый высокий показатель заболеваемости РЖ приходится на Новгородскую область и Республику Тува, минимальные показатели – в регионах Северного Кавказа, Магаданской области и Чукотском автономном округе. По уровню смертности от РЖ Россия в ранжированном ряду 45 стран занимает 2 место (у мужчин) и 3 место (у женщин). В Москве в 2001 году было выявлено 2872 новых случаев РЖ. Несмотря на снижение заболеваемости за последние 10 лет показатель летальности на 1 году даже увеличился, что связано с увеличением доли больных с IV стадией и ухудшением онкологической помощи населению России. Самая высокая выживаемость в мире зарегистрирована в Японии – 53%, в других странах она не выше 15-20% . Доля раннего РЖ в Японии также наивысшая и составляет половину всех случаев, тогда как в Европе, США и других странах – не более 20%. Указанные факты позволили предположить некоторым исследователям, что РЖ у японцев является принципиально отличным от РЖ у европейцев, однако дальнейшие исследования в молекулярной биологии показали, что это не так, а успехам в улучшении

выживаемости Япония обязана массовому скринингу населения и принятым национальным программам по борьбе с раком. В последнее десятилетие отмечен удельный рост заболеваемости раком кардиоэзофагеальной зоны и снижение заболеваемости раком антрального отдела желудка, и эта тенденция наиболее отчетлива в странах Европы, в то время как в Японии доминирующим остается рак антрального отдела желудка. Предполагается, что РЖ дистальных отделов ассоциирован с инфекцией *H. pylori*, а эрадикационные схемы лечения вызывают миграцию *H. pylori* в проксимальном направлении, оказывая канцерогенный эффект в кардиоэзофагеальной зоне.

1. Особенности питания и факторы окружающей среды

Исследования по сравнению регионов с высокой и низкой заболеваемостью раком желудка выявили взаимосвязь между особенностями питания и РЖ. Преобладание в пище сложных углеводов (картофель, хлеб, мучные продукты более характерны для России), риса (страны Азии, Япония) ассоциировано со сниженным потреблением витамина С и свежих овощей и фруктов, содержащих аскорбиновую кислоту. Повышенное потребление соли, маринованных, пережаренных, копченых продуктов, острой пищи также повышает риск развития РЖ. Так, национальное корейское блюдо кимчи (разновидность квашенной капусты), содержащее в больших количествах соль и нитраты, было признано одной из причин развития РЖ в Корее. Потребление большого количества соленого чая в Кашмире (Северный Пакистан) может быть основным фактором развития рака желудка и пищевода в этом регионе. В 2,5 раза выше риск заболеть РЖ у ежедневно употребляющих животное масло по сравнению с лицами, предпочитающими растительное масло. Повышенное потребление алкоголя, особенно водки, повышает риск развития РЖ, особенно рака кардии у мужчин, в то время как у женщин повышает риск РЖ других локализаций. В исследовании случай-контроль, проведенном в Польше, относительный риск рака некардиального отдела желудка был значительно повышен у мужчин, которые пили водку натошак. В июне 2002 года Международное Агентство по изучению рака пришло к выводу, что имеется достаточно данных для подтверждения связи курения и РЖ. Установлена прямая корреляционная связь частоты РЖ с содержанием в почве меди, молибдена, кобальта и обратная – цинка и марганца. Относительный риск заболевания у лиц, которые вскармливались грудью матери менее года, в 3-4 раза выше, чем у лиц, вскармливаемых более года, что возможно, обусловлено снижением защитной функции слизистой желудка из-за недостатка иммуноглобулина А и более ранним инфицированием *H. pylori*. Нитраты и нитриты при продолжительном эффекте также обладают

канцерогенным эффектом. Основным источником их поступления в организм человека являются овощи в зависимости от способа выращивания, вида удобрений, воды для поливки, вяленые и копченые продукты, алкогольные продукты (пиво, виски), специи. Интересно отметить, что в последние годы, в связи с ухудшением экономической ситуации в России, производство удобрений на основе нитратов и нитритов снизилось, что сказалось на меньшем их применении в качестве удобрений. Изменение привычек питания может приводить к снижению заболеваемости РЖ. Так, у иммигрантов США японского происхождения, принявших западный образ жизни (и соответственно, питания) заболеваемость РЖ снижалась, особенно во 2-м поколении, в то же время возрастала заболеваемость раком толстой кишки. Применение замораживания (а не маринование, консервирование, копчение) и использование холодильников для сохранения пищевых продуктов также считается фактором, повлиявшим на резкое снижение РЖ в развитых странах, в частности, в США, где РЖ в 30-е годы занимал первое место в структуре заболеваемости. Имеются сообщения о протективном эффекте зеленого чая, полифенолы которого содержат вещество эпигаллокатехин-3-галлат, подавляющее выработку интерлейкина-8. Представляет интерес информация о низкой заболеваемости РЖ в некоторых регионах Юго-Восточной Азии и Китая, население которых занимается выращиванием и продажей чеснока. Защитным эффектом обладают фрукты и овощи (по-видимому, за счет содержания аскорбиновой кислоты, токоферола, b-каротина).

2. Инфекционный фактор

желудок рак диагностика химиотерапия

В 1926 году датчанин Johannes Andreas Grib Fibiger, директор Института патологической анатомии получил Нобелевскую премию за открытие инфекционной природы РЖ. Ученым были проведены эксперименты по заражению мышей инфицированными тараканами, которые являются переносчиками гельминтов. Автор скармливал тараканов подопытным мышам

и впоследствии у части из них наблюдал развитие опухолей желудка. Был сделан ошибочный вывод о том, что сходный механизм передачи может существовать у человека. Открытие в 1983 году *Helicobacter pylori* (НР) вновь заставило вспомнить предпосылки для изучения инфекционного фактора. Роль НР в этиологии язвенной болезни желудка была доказана, включение антибиотиков в схемы противоязвенной терапии было настолько успешным, что в развитых странах практически полностью отказались от хирургического лечения язвенной болезни. Инфицированность НР происходит в детском возрасте, коррелирует с возрастом и выше среди развивающихся стран. Возможно реинфицирование после успешной эрадикации. За последнее десятилетие проведено множество работ по изучению инфицированности населения, однако отсутствие четких критериев исследования, разные методы (дыхательный тест, наличие антител в сыворотке крови, гастроскопия с биопсией слизистой желудка) обуславливают широкий разброс в показателях инфицированности. Тем не менее, мета-анализ 10 проспективных когортных исследований, где изучались образцы крови, взятые у здоровых людей, у которых впоследствии развился РЖ, и контрольной группы, которая также представляла членов когорты, выявил, что у инфицированных статистически достоверно повышен риск развития РЖ (относительный риск равен 2,5). Ассоциация наиболее выражена для рака дистального отдела желудка. Международным Агентством по изучению рака НР признан канцерогеном первого порядка, то есть связь с развитием РЖ считается доказанной. В связи с этим представляются логичными рекомендации по проведению антигеликобактерной терапии у пациентов, перенесших резекции желудка по поводу РЖ с целью санации оставшейся части желудка. Несмотря на казалось бы убедительные данные об этиологической роли НР, существуют и аргументы "против". В северной Нигерии есть районы, эндемичные по заболеванию НР, однако РЖ развивается редко. Кроме того, миллионы людей являются носителями инфекции, и на протяжении всей жизни у них не развивается РЖ. Инфицированность среди мужчин и женщин одинакова,

однако мужчины болеют РЖ почти в 2 раза чаще. У небольшой части инфицированных развивается лимфома желудка. Включение антибиотиков против НР в схемы химиотерапии лимфом желудка повышает эффективность лечения, что также подтверждает связь инфицированности НР с этим редким заболеванием. Точные механизмы повреждающего действия НР на слизистую желудка изучаются. Длительность воздействия НР (более 20 лет), влияние других факторов (характер питания, употребление спиртных напитков, курение) оказывают усиливающий эффект. Большинство исследователей считают, что НР вызывает РЖ не непосредственно, а через развитие гастрита, развитие кишечной метаплазии, дисплазии и т.д. Почему у одних носителей инфекции развивается РЖ, а у других – лимфома желудка, остается неясным.

Другим инфекционным агентом, обнаруженным при РЖ, является вирус Эпштейна-Барр (EBV). EBV инфицированы более 90% населения. Веским доказательством патогенетической роли EBV в возникновении определенных морфологических форм РЖ стало обнаружение вирусных маркеров (m РНК EBER-1) в 80-100% опухолевых клеток этих больных, а также демонстрация моноклональной интеграции генома в клетках опухоли. В Японии EBV-ассоциированная форма РЖ встречается в 7%, в США в 16%, в России в 9% случаев. Хотя EBV-позитивные случаи выявлялись среди разных гистологических типов РЖ, самый высокий процент таких опухолей обнаружен при недифференцированном раке. Значительно чаще EBV+ раки встречаются в кардии. Рабочая группа Международного Агентства по изучению рака пришла к заключению, что имеется достаточно данных для подтверждения роли EBV в этиологии лимфомы Беркита, рака носоглотки, лимфогранулематоза, синоназальной ангиоцентрической Т-клеточной лимфомы, лимфомы у больных с иммунодефицитом. Однако данных для подтверждения связи EBV и рака желудка недостаточно.

3. Генетические факторы

Роль генетического фактора в развитии РЖ была заподозрена в связи с тем, что у лиц с группой крови А(II) заболеваемость выше на 20%, чем у лиц с группой О(I) и В(III) . Основным вклад в исследование генетического фактора внес анализ наследственного РЖ. В случаях семейного РЖ выявлен мутантный ген Е-кадхерин (CDH-1). Наследственные и спорадические опухоли желудочно-кишечного тракта довольно часто ассоциированы с мутациями в генах Е-кадхерина, b-катенина или гена полипоза толстой кишки. Е-кадхерин является представителем семейства трансмембранных гликопротеинов, осуществляющих адгезионные межклеточные контакты типа "зона слипания" (zona adhaerence). Мутации Е-кадхерина также наблюдаются при ненаследственных формах рака молочной железы, яичника и ряда других новообразований, причем нарушение его экспрессии и\или локализации в клетке коррелирует с приобретением инвазивного типа. Кроме того, Е-кадхерин, по-видимому, влияет на регуляцию p 53. Продemonстрировано, что мутации Е-кадхерина и разобщение межклеточных контактов вызывают уменьшение экспрессии и функциональной активности p 53 . Наглядным примером внедрения генодиагностики в клиническую практику могут служить случаи гастрэктомий в семьях у родственников больных РЖ, носителей мутантного гена Е-кадхерина. Несмотря на отрицательные данные гастробиопсий в подавляющем большинстве случаев в удаленных образцах находили перстневидноклеточный рак. Таким образом, "профилактические" гастрэктомии являлись по сути "лечебными" .

4. Патогенез

Патогенез РЖ сложен и во многом не изучен. При дифференцированных формах РЖ основные генетические нарушения обнаружены в изменении экспрессии следующих генов: p53 (40%), k-ras (10%), c-erb B2 (20%), c-met (11%), APC, E-cadherin. При низкодифференцированных аденокарциномах – k-sam, E-cadherin. Надо признать, что по мере открытия новых онкогенов представленный список будет непрерывно пополняться и будет отражать разные стадии развития опухолевой клетки. Большинство исследователей признают, что гистогенез рака желудка может развиваться по двум направлениям. Первый путь схематично можно представить следующим образом. Длительное воздействие (более 20 лет) на нормальную слизистую факторов окружающей среды, питания, и прежде всего *Helicobacter pylori*, приводит к атрофическому гастриту. Атрофический гастрит либо через кишечную метаплазию, дисплазию/аденому, дифференцированную карциному, либо через неметапластическую атрофию слизистой и низкодифференцированную аденокарциному приводит к инвазивному раку и метастазированию. Данный тип гистогенеза чаще наблюдается у пожилых и не связан с наследственным фактором. Второй тип гистогенеза предполагает наличие мультипотентной пролиферативной клетки шеечной зоны. Мультипотентная пролиферативная клетка развивается либо в карциноид, либо через дифференцированную аденокарциному в ряд злокачественных новообразований: муцинозная ("слизистая") аденокарцинома, низкодифференцированная аденокарцинома, перстневидноклеточный рак, эндокриноклеточная карцинома, AFP (α-фетопродуцирующий) рак. Данный тип гистогенеза чаще развивается без предшествующего гастрита у молодых пациентов. Иммунофенотипические изменения прежде всего заключаются в снижении экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-I и HLA-II класса, в изменении экспрессии рецептора трансферрина (CD71), молекул адгезии ICAM (CD54). Особо надо отметить изучение экспрессии

карбогидратных (углеводных) антигенов на клетках РЖ, таких как Lewis-x, Lewis-a, Lewis-y, Lewis-b, Lewis-Tn и их сиалированных форм (sialyl-Lewis), как фактора более злокачественного течения рака желудка. Так, было показано, что сиалированные формы Lewis- антигенов участвуют в метастатическом процессе посредством связывания с Е и Р-селектинами эндотелия сосудов, мезотелия брюшины. Имеются данные об участии карбогидратных антигенов в прокоагулянтной активности (Lewis-y), апоптозе, клеточно-матриксном взаимодействии. Показано прогностическое значение экспрессии Lewis-антигенов при I, II, III стадии рака желудка японскими исследователями.

5. Фоновые и предраковые заболевания желудка

В большинстве случаев РЖ развивается на фоне длительно существующих предопухолевых состояний слизистой. Термин "предраковые" означает морфологически подтвержденное замещение нормальной слизистой на диспластическую. Термин "фоновые" можно трактовать как сумму клинических, биологических, анатомических условий, при которых риск развития РЖ повышен. Фоновые и предраковые заболевания не обязательно приводят к раку. Показано обратное развитие НР-ассоциированных гастритов на фоне антибактериальной терапии и снижение риска РЖ у пролеченных больных. Выделяют три степени дисплазии (слабую, умеренную и тяжелую). Более того, в 2000 году на международной согласительной конференции японских, американских и европейских ученых была предложена схема ранних изменений в слизистой желудка, включающая 5 диагностических категорий: норма; подозрение на дисплазию; неинвазивная дисплазия; подозрение на инвазивный рак; рак. Увеличение критериев вряд ли можно назвать "согласительной" тенденцией. Оценка микроскопической картины является в достаточной степени субъективной и зависит от ряда причин. Одной из которых является, в частности, "школа" страны и принятые в ней

критерии. Широко известны факты, когда японские морфологи гораздо чаще ставили диагноз "рак" в то время, когда европейские исследователи останавливались на "дисплазии умеренной" или "тяжелой". Некоторыми учеными данный факт признается основной причиной большого количества "ранних" РЖ в Японии и, соответственно, гораздо более высокой 5-тилетней выживаемостью. Фонowymi заболеваниями считаются: хронический атрофический гиперпластический гастрит, аденоматозные полипы, пернициозная анемия, состояния после резекции желудка, болезнь Менетрие (гипертрофическая гастропатия, гиперпластический гигантоскладочный гастрит). Ранее в учебниках часто указывалось, что длительно текущие хронические язвы желудка являются предраковыми заболеваниями. В настоящее время большинством исследователей признается, что "малигнизированная язва" – это первичный, своевременно не установленный рак. ВОЗ исключил язвенную болезнь желудка из списка фонowych предраковых заболеваний желудка. Данный факт совсем не означает, что больные с язвой желудка не должны быть под пристальным вниманием терапевтов. Наоборот, регулярные гастроскопии с биопсией не только краев язвы, но и других участков слизистой, должны быть обязательными. Диагностика гастрита включает не только клиническую картину, но и морфологическое подтверждение биопсией. Рекомендуется 6 точек, из которых следует брать биопсию (Yokohama Recommendation at the 10th Asian Pacific Congress of Gastroenterology, Yokohama, 1996):

1. Середина антрального отдела по малой кривизне.
2. Угол желудка.
3. Середина тела желудка по малой кривизне (посередине между углом и кардией).
4. Середина антрального отдела по большой кривизне.
5. Точка напротив угла желудка (по большой кривизне в области антрального отдела).
6. Середина тела по большой кривизне (точка посередине между входом

в антральный отдел и дном).

Развитие хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, чаще развивается с антрального отдела и с течением времени "граница" его поднимается вверх. Наибольшему риску развития РЖ подвержены пациенты, заболевшие атрофическим гастритом в молодом возрасте. Самой частой и трагической ошибкой, встречающейся в клинической практике, является привыкание как пациента, так и лечащего врача к, казалось бы, безобидному диагнозу "гастрит". Со временем пациенты перестают обращаться к врачу, отказываются от ежегодной гастроскопии, принимают медикаменты "от боли в желудке", широко рекламируемые по телевидению. Появление новых симптомов или нарастание привычных расценивается пациентами и врачами, как обострение, назначается диета и т.д.

Аденоматозные полипы имеют повышенный риск малигнизации. Считается, что аденоматозные полипы, размеры которых превышают 2 см, малигнизируются в 50% случаев. Малигнизация гиперпластических полипов не превышает 0,5%. Необходимо помнить, что наличие аденоматозных полипов в желудке является одним из проявлений фамильного аденоматозного полипоза, в таких случаях требуется колоноскопия. Соответственно, при обнаружении полипов в толстой кишке необходимо проведение эзофагогастродуоденоскопии.

При сочетании пернициозной анемии и атрофического гастрита риск развития РЖ повышается до 10%. Патогенез пернициозной анемии заключается в продукции антител против клеток протонной помпы, клеток, продуцирующих пепсиноген и внутренний фактор Касла. При присоединившейся инфекции *HP* слизистая желудка страдает в еще большей мере, чем в обычных условиях и диспластические изменения развиваются быстрее.

Риск развития РЖ в резецированном желудке повышается в 3-4 раза.

Наиболее повышен риск через 15-25 лет после операции, если речь идет об операциях по поводу язвенной болезни (эти сроки обычно меньше, если речь

идет о резекциях по поводу РЖ). Считается, что желчные кислоты, забрасываемые в оставшуюся часть желудка, обладают канцерогенным эффектом, вызывая замещение слизистой желудка на слизистую кишечного типа. Кроме того, фоновое заболевание желудка (чаще всего гастрит) в "культе" желудка остается после резекции, продолжая подвергаться предшествующим факторам (образ питания, инфицированность *H. pylori* и т.д.). В 70-80-е годы прошлого столетия, в "догеликобактерную" эру, основным методом лечения язвенной болезни 12-перстной кишки и желудка (особенно осложненных форм) являлось хирургическое лечение – резекция желудка. В наши дни подошла, по-видимому, последняя "волна" пациентов, леченных оперативно по поводу язвенной болезни.

Болезнь Менетрие является редким заболеванием и характеризуется наличием гипертрофических складок слизистой, напоминающей извилины мозга, снижением кислотопродуцирующей функции, энтеропатией с потерей белка. Само по себе заболевание является редким, с неизвестной этиологией и лечится симптоматически. Предполагается участие в этиопатогенезе НР. Риск развития РЖ у больных с болезнью Менетрие считается повышенным.

6. Клиническая картина

Клиническая картина, казалось бы, описана детально во многих руководствах и учебниках по онкологии. Проблема состоит в том, клиническая картина раннего РЖ скудна и симптомы не являются патогномоничными. Ранним раком называется опухоль, локализуемая в слизистой (m, mucosa) и подслизистой основе (sm, submucosa), независимо от наличия отдаленных метастазов или метастазов в регионарные лимфоузлы. Синдром "малых признаков", описанный А.И. Савицким и включающий немотивированную слабость, утомляемость, отвращение к мясной пище, анемию, похудание, "желудочный дискомфорт", больше характерен для больных с распространенными формами РЖ. Признаками запущенности

болезни являются доступные осмотру и пальпации метастазы следующей локализации:

- 1) метастаз Вирхова – в надключичный лимфоузел слева между ножками "кивательной" мышцы,
- 2) метастаз Шницлера – в парарактельную клетчатку,
- 3) метастаз Крукенберга – в яичник у женщин,
- 4) метастаз Айриша – метастаз в подмышечный лимфоузел,
- 5) метастаз сестры Джозеф – в пупок.

Как правило, признаками неоперабельности являются также асцит, желтуха и наличие пальпируемой опухоли в эпигастрии. Основными симптомами являются боль в эпигастрии, снижение аппетита, диспепсические явления.

Боль с иррадиацией в спину может свидетельствовать о прорастании в поджелудочную железу, при этом пациенты часто лечатся с диагнозом "панкреатит" или "остеохондроз". Рвота чаще свидетельствует о локализации опухоли в антральном отделе (либо о тотальном поражении с формированием желудка в виде "ригидной трубки"), дисфагия – в зоне кардии. Локализация опухоли в области дна желудка может вызывать боли в левом подреберье или за грудиной, симулируя ишемическую болезнь сердца. Тщательный анамнез больных с ранним РЖ позволяет выяснить, что все-таки большинство имеют неспецифические жалобы, чаще всего диспепсического характера. Поэтому необходимо подозревать РЖ у любого пациента старше 40 лет с новыми диспепсическими жалобами, особенно с анорексией. В Японии доля раннего РЖ достигает 50% во многом благодаря не только скринингу и тщательной подготовке врачей-эндоскопистов, но и уровню образования населения, пропаганде по обследованию органов желудочнокишечного тракта. Но даже в Японии скрининг с помощью эзофагогастродуоденоскопии и рентгеноскопии желудка сталкивается с проблемами, так как плохо соответствует критериям ВОЗ. Оба теста технически достаточно сложны, в известной степени инвазивны, имеют значительный процент ложнонегативных результатов. Кроме того, использовались тесты для определения уровня пепсиногена

сыворотки крови или слюны с целью выявить больных с атрофическим гастритом. Ни один из этих тестов не показал явного преимущества даже в группах повышенного риска у пациентов западных стран – пациентов с пернициозной анемией, перенесших оперативное лечение по поводу язвы, с кишечной метаплазией II типа. В каждом индивидуальном случае пациенту старше 40 и тем более 50 лет с новыми диспепсическими жалобами должна назначаться ЭГДС с биопсией любой подозрительной зоны слизистой желудка. Может быть полезным тест на НР, однако точно не известно, оказывает ли влияние эрадикация инфекции в среднем возрасте на развитие РЖ. Дальнейший эндоскопический контроль должен проводиться пациентам с любой степенью дисплазии, кишечной метаплазией II типа и атрофическим гастритом. Ранний РЖ является трудным для диагностики и легко может быть пропущен при ЭГДС или рентгеноскопии. Даже при распространенном РЖ (в англоязычной литературе поздний рак называется "advanced cancer" – распространенный, запущенный) существуют диагностические проблемы. Например, достаточно трудно визуализировать изменения слизистой на малой кривизне в проксимальном отделе, субкардии, задней стенке в области дна, особенно при подвижном желудке. Linitis plastica представляет собой опухоль с подслизистым ростом, при этом желудок выглядит неподвижным, "застывшим", складки слизистой сглажены. Гистологическое исследование биопсийного материала в таких случаях выявляет лишь воспалительные изменения, и неопытные эндоскописты и терапевты часто останавливаются на диагнозе "диффузный гастрит".

7. Диагностика

Диагностический поиск направлен на морфологическую верификацию и обнаружение лимфогенных и гематогенных метастазов.

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – является ведущим методом диагностики. В последние годы для улучшения осмотра слизистой (чаще применяется для обнаружения раннего РЖ) перед процедурой применяются препараты, снижающие моторику желудка, и медикаменты, удаляющие слизь со слизистой (диметилполисилоксан, диметикон в комбинации с двуокисью кремния). Опытный эндоскопист может заподозрить инвазию РЖ в подслизистый слой, однако часто биопсии недостаточно, чтобы получить достаточно подслизистого материала. Этот факт заслуживает внимания, поскольку известно, что при инвазии опухоли в слизистую частота метастазов в регионарные лимфоузлы не превышает 2-3%, а при инвазии в подслизистый слой достигает 15-18% . Аргументы в пользу операции с лимфодиссекцией регионарных лимфоузлов в последнем случае принимают решающее значение. В развитых странах, и прежде всего в Японии, широко используется ультразвуковая эндоскопия, позволяющая визуализировать 5 слоев стенки желудка и довольно точно определять индекс Т. Точность эндоскопического УЗИ приближается к 90%. Метод также применяется для определения прилежащих увеличенных лимфоузлов (чаще при раке пищевода).

Рентгеноскопия желудка. По данным японских авторов, ранний РЖ рутинным рентгенологическим методом пропускается почти в 25%. Однако метод не только не остался во многих скрининговых программах Японии, но применяется наряду с ЭГДС для дополнительной информации.

Исключительно важную роль метод играет с целью изучения распространения опухоли в области кардиоэзофагеального соустья на пищевод и при распространении опухоли на 12-перстную кишку, что влияет на выбор оперативного доступа и планирование объема операции. Как правило, рентгенологическое исследование более точно оценивает распространение

опухоли по подслизистому слою за счет видимой ригидности стенок органа (пищевода, желудка или 12-перстной кишки). В случаях подслизистого роста опухоли ("linitis plastica") рентгенологический метод может оказаться ведущим в установке диагноза.

Компьютерная томография (КТ) иногда выполняется для установки диагноза, но метод нельзя назвать точным и чувствительным при РЖ. Основная роль сводится к определению метастазов в печени и определению увеличенных лимфоузлов. Достоверных признаков инвазии в прилежащие органы, в частности, в поджелудочную железу, не существует.

Лапароскопия в большинстве случаев применяется тогда, когда есть подозрение на наличие отдаленных метастазов, не определяемых традиционными методами (УЗИ брюшной полости, клинический осмотр) – при тотальном поражении желудка, подозрении (небольшое количество жидкости в малом тазу или боковых отделах живота) на асцит, при увеличенных яичниках у женщин (подозрение на метастазы Крукенберга). При лапароскопии обязательны перитонеальный лаваж (цитологическое исследование обнаруженной в брюшной полости жидкости и смывы с брюшины), осмотр печени, гепатодуоденальной связки, мезоколон, поперечноободочной кишки, пищеводного отверстия диафрагмы. Как и при КТ, метод мало информативен при оценке задней стенки желудка.

Другие методы исследования. Рутинными методами в диагностике РЖ являются ультразвуковая томография органов брюшной полости, рентгеноскопия грудной клетки. В большинстве клиник Японии перед операцией определяется сывороточный уровень раковоэмбрионального антигена (СЕА), карбогидратного антигена СА 19-9, при лапаротомии обязателен перитонеальный лаваж с цитологическим исследованием. По показаниям для обнаружения костных метастазов проводят трепанобиопсию.

8. Лечение рака желудка

На сегодняшний день для РЖ нет четко обоснованного дополнительного лечения. Тщательное дооперационное исследование направлено на установку или морфологическое подтверждение диагноза и выработку плана лечения.

Поскольку дополнительные методы малоэффективны, оперативное вмешательство является единственным шансом на выздоровление.

Ключевой позицией в понимании подхода к операции является знание и понимание лимфатического аппарата желудка и путей метастазирования.

Условно вышеприведенные лимфоузлы формируют 4 этапа метастазирования. Первый этап (N1): лимфоузлы связочного аппарата желудка (1-6). Второй этап (N2): лимфоузлы левой желудочной (7), общей печеночной (8), чревного ствола (9), в воротах селезенки (10), вдоль селезеночной артерий (11). Третий этап (N3): лимфоузлы гепатодуоденальной связки (12), ретропанкреатодуоденальные лимфоузлы (13), корня брыжейки поперечноободочной кишки (14). Четвертый этап (N4): лимфоузлы вдоль средней ободочной артерии (15), парааортальные (16).

Вовлечение лимфоколлекторов N1-N2, а также 12 группы (гепатодуоденальной связки) рассматривается как регионарное метастазирование, N3-N4 – как отдаленные метастазы. Этапность метастазирования является условной, так как для разной локализации опухоли в желудке не является идентичной. Кроме того, существуют так называемые "прыгающие", "скачущие" (skipping) метастазы, обнаруживаемые в непораженных промежуточных участках путей лимфооттока.

Согласно последней классификации по стадированию РЖ индекс Т означает не размер опухоли, а степень прорастания стенки желудка: Т1 – прорастание слизистой и подслизистого слоя, Т 2 – прорастание мышечного слоя до субсерозы, Т 3 – пенетрация серозы желудка, Т 4 – прорастание прилежащих структур. Формально, тотальный рак желудка с прорастанием всех слоев (но не прорастающий в соседние структуры) и небольшая опухоль

размерами до 2 см с выходом на серозу могут попасть в одну стадию, что говорит о том, что даже последняя классификация не является идеальной. Индекс N при установке стадии заболевания присваивается следующим образом: поражение лимфоузлов от 1 до 6 расценивается как N1, от 7 до 15 как N2, поражение метастазами более 15 лимфоузлов расценивается как N3. Количество пораженных лимфоузлов призвано помочь в объективизации стадирования РЖ, а также, в известной мере, указывает на объем и адекватность операции. Гастрэктомия D1 (от слова dissection) предусматривает удаление перигастральных лимфоколлекторов, расположенных в связочном аппарате желудка (N1-6), гастрэктомия D2 означает удаление кроме N1-6, удаление лимфоузлов чревного ствола (N9) и его ветвей – левой желудочной (N7), общей печеночной артерии (N8), селезеночной (N11), лимфоузлов ворот селезенки (N3). Лимфодиссекция D3 предполагает в дополнение к выше перечисленным лимфоузлы гепатодуоденальной связки (N12), ретропанкреатодуоденальные (N13), лимфоузлы корня брыжейки (N14), брыжейки поперечноободочной кишки (N15), парааортальных лимфоузлов, расположенных на уровне брюшной аорты (N16). На IV Международном Конгрессе по раку желудка в Нью-Йорке (США, 2001 год) лимфодиссекция D2 определена, как стандартный объем радикального хирургического вмешательства, так как улучшает отдаленные результаты и снижает частоту местных рецидивов. Считается, что при лимфодиссекции D2 должно удаляться не менее 27 лимфоузлов, при D3 – не менее 40 лимфоузлов. На сегодняшний день можно постулировать, что больные, которым при оперативном лечении не произведена лимфодиссекция D2, должны считаться пациентами с неустановленной стадией и не должны включаться (во избежании феномена "миграции стадии") в статистические отчеты и международные протоколы исследования.

В России удельный вес больных с ранним РЖ крайне низок, однако теоретически, в перспективе, за счет улучшения диагностики, их число должно увеличиться. Большинство работ по лечению раннего РЖ

публикуются японскими авторами. Более 10 лет назад предложена эндоскопическая резекция слизистой при раннем РЖ (EMR – endoscopic mucosal resection). Показания для EMR могут быть сформулированы следующим образом (при отсутствии отдаленных метастазов): высоко и умереннодифференцированная аденокарцинома; макроскопически Па тип роста согласно японской классификации (superficial elevated type) размерами не более 2 см в диаметре или Пс тип (superficial depressed type) менее 1 см, отсутствие язвенных изменений в опухоли; поражение слизистой. При поражении подслизистого слоя необходима операция с лимфодиссекцией D2. Очевидно, что дополнительным условием для EMR являются квалифицированный медперсонал и соответствующая аппаратура.

С начала 90-х годов прошлого века в литературе разгорелась дискуссия между японскими и европейскими хирургами о необходимости лимфодиссекции D2 при РЖ. Европейские авторы отмечали, что указанный объем операции не улучшает отдаленные результаты, повышает летальность, увеличивает количество осложнений. Острота спора привела к тому, что в европейские клиники были приглашены (на 4 месяца) японские хирурги-эксперты для оценки возможности межцентровых исследований и оценки качества хирургического пособия. Оказалось, что в некоторых клиниках, например, в Голландии, количество "желудочных" операций в год меньше 10, что считается недостаточным для качественного оперирования. После обучения хирургов, распространения видеокассет и раздачи обучающих буклетов стали возможны межцентровые исследования. Кроме того, повышению смертности и осложнениям, по мнению японских авторов, европейцы "обязаны" склонностью к тромбоэмболическим осложнениям, ишемической болезни сердца и ожирению, большому удельному весу проксимальных РЖ, которые чаще требуют спленэктомии и обладают большим злокачественным потенциалом. Как уже было сказано, после "обучающего" периода и проведенных исследований лимфодиссекция в объеме D2 признана "золотым стандартом" в лечении РЖ.

В хирургии иногда используют термин "условно радикальная операция", при котором подразумевается полное удаление опухоли и видимых ее проявлений, однако предполагается раннее метастазирование или наличие неудаленных метастазов. Если во всех удаленных лимфоузлах обнаруживаются метастазы рака, то ясно, что вероятность оставленных метастазов крайне высока. Данное утверждение подтверждается тем фактом, что при выходе опухоли на серозный покров частота обнаружения метастазов в забрюшинных лимфоузлах достигает 15-35%. Поэтому лечебный эффект лимфодиссекции вправе можно ожидать в тех случаях, когда удаляется следующий за этапом метастазирования путь лимфооттока. Так, при поражении уровня N1 (группа лимфоузлов 1-6) нужно проводить лимфодиссекцию D2, при поражении уровня N2 (группа 1-11) лечебный эффект ожидается от лимфодиссекции D3. По мнению ряда хирургов, наиболее четко лечебный эффект лимфодиссекции D2 проявляется при II и IIIa стадии. К настоящему времени четкие показания к лимфодиссекции D3 еще не определены.

9. Комбинированные операции при раке желудка

При прорастании опухоли желудка в соседние органы широко применяются резекции вовлеченных структур (печени, толстой кишки, почки, поджелудочной железы, надпочечника, селезенки). При отсутствии отдаленных метастазов в печени, по брюшине, "пакетов" региональных узлов могут выполняться такие обширные операции, как гастропанкреатодуоденальная резекция. Вопрос об обязательной спленэктомии при лимфодиссекции D2 также является дискуссионным. Сторонники спленэктомии считают, что без нее невозможно удаление лимфоузлов ворот селезенки, противники указывают на редкость метастазирования РЖ в указанную зону, например, при дистальном РЖ, а также на увеличение риска панкреатического свища и поддиафрагмального

абсцесса. Аналогичные аргументы приводятся и в случае резекции тела и хвоста поджелудочной железы при отсутствии явных признаков врастания в поджелудочную железу. При раках проксимального отдела, опухолях задней стенки тела больше 2 см в диаметре большинство авторов производят спленэктомию. Роль спленэктомии как таковой на прогноз при РЖ изучается. При распространенных формах иногда проводятся операции с резекцией артерий чревного ствола или его полной перевязкой (операция Appleby), эвисцерации левого верхнего квадранта брюшной полости, включающей гастрэктомию, спленэктомию, субтотальную панкреатэктомию, резекцию поперечноободочной кишки, левостороннюю адреналэктомию (left upper abdominal evisceration) и т.д.

10. Хирургическое лечение кардиоэзофагеального рака

В большинстве стран Европы заболеваемость раком кардиоэзофагеальной зоны растет. На согласительной конференции Международной ассоциации по РЖ и Международного общества по заболеванию пищевода в 2000 году экспертной комиссией рекомендована классификация, предложенная немецким хирургом J.R. Siewert. В основе ее – ориентация на анатомический центр опухоли, расположенный относительно Z-линии, зоны перехода эпителия пищевода в желудочный. При этом используются два хирургических доступа: чрезбрюшинный и левосторонний торакоабдоминальный. Частота обнаружения медиастинальных метастазов при раках кардии достигает 30%, а пятилетняя выживаемость в таких случаях не превышает 10% [21]. Так как многие хирурги не отмечают лечебный эффект медиастинальной лимфодиссекции при метастатическом поражении средостения, а также в связи с улучшением хирургического пособия с возможностью формирования "высоких" трансдиафрагмальных эзофагоэуноанастомозов при лапаротомии, тораколапаротомный доступ больше не является преимущественным при раке кардии. Особенно

актуальным становится вопрос о хирургическом доступе при раке кардиального отдела у пожилых, ослабленных больных с сопутствующими кардиореспираторными заболеваниями.

11. Паллиативные операции при раке желудка

Больные с явлениями стеноза выходного отдела, дисфагией, кровотечением из распадающейся опухоли, с пенетрацией опухоли в соседние органы и структуры, явлениями кишечной непроходимости (чаще при прорастании в поперечноободочную кишку), анемией, кахексией с обезвоживанием (особенно при дисфагии) часто попадают в общехирургические отделения и больницы терапевтического профиля. К сожалению, даже сами по себе вышеперечисленные осложнения, особенно у пожилых и пациентов старческого возраста в сознании многих врачей и хирургов ассоциируются с крайней запущенностью процесса и неоперабельностью. Увеличение доли пожилых людей в России только повысит актуальность проблемы. Вместе с тем практически все перечисленные осложнения встречаются либо при небольших опухолях, когда возможна радикальная операция, либо при местнораспространенных опухолях, при которых также возможно оперативное пособие. Немаловажную роль играет и так называемый "человеческий фактор". Так, по данным РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, у половины больных, которым выполнена "пробная" лапаротомия в неспециализированных, чаще в общехирургических клиниках, в последующем в специализированном онкологическом учреждении выполнялось хирургическое пособие. Среди паллиативных операций, наряду с общеизвестными (гастрэктомия, еюностома, обходные гастроэнтероанастомозы при раках, локализующихся в антральном отделе), следует отметить "шунтирующие" операции, которые выполняются чаще при неоперабельном раке проксимального отдела и кардиоэзофагеальной зоны. Суть операции заключается в обходном эзофагоеюноанастомозе, который

может быть выполнен как чрезплевральным, так и абдоминальным доступом, что освобождает больного от мучительной дисфагии и необходимости пользоваться еюностомой.

12. Химиотерапия при раке желудка

Рак желудка мало чувствителен к химиотерапии. До сих пор не освещен вопрос, почему у одних больных метастазами поражается только печень при интактных забрюшинных лимфоузлах и брюшины, у других же при "чистой" печени – бурное метастазирование по брюшине и в лимфоузлы. Очевидно, что речь идет о разной биологической активности опухолевых клеток.

Возможно, последние различаются в различной экспрессии молекул, ответственных за тропность либо к мезотелию брюшины, либо к эндотелию сосудов печени, лимфоузлов и т.д. Тем не менее, выход опухоли на серозную оболочку желудка считается независимым фактором метастазирования по брюшине. Эффективность химиотерапии при РЖ не превышает 30-40%. В большинстве стран применяются комбинации PF (цисплатин и 5-фторурацил), ELF (этопозид, кальция фолинат и 5-фторурацил), ECF (эпирубицин, цисплатин и 5-фторурацил). При этом понятие "эффективность" часто включает достаточно разнородные понятия: субъективный эффект, объективный эффект – уменьшение опухоли или метастазов, общую или безрецидивную выживаемость и т.д. В целом считается, что применение химиотерапии улучшает качество жизни, то есть оказывает субъективный эффект, увеличивает безрецидивную выживаемость, не влияя на общую выживаемость, особенно при радикальных операциях, мало эффективна в адъювантном режиме и в ряде случаев увеличивает продолжительность жизни при неоперабельном РЖ. Ряд исследований в Японии и Корее показал эффективность адъювантной внутрибрюшной химиотерапии при прорастании опухоли серозного покрова. Как модификация указанного метода применяется внутрибрюшная гипертермическая химиотерапия. Эффективность метода

показана как при наличии метастазов на брюшине, так и с точки зрения профилактики последних. "Золотым стандартом" в лечении РЖ последние 10 лет считалась комбинация с включением цисплатина, фторурацила и кальция фолината.

На последнем конгрессе ASCO в 2003 году в качестве препаратов, показавших эффективность в двух рандомизированных исследованиях, названы иринотекан и доцетаксел.

Литература 1. Классификация злокачественных опухолей. Издание четвертое, дополненное, исправленное. 2. З. Маржатка. Практическая гастроэнтерология, Прага, 1967 год 3. Ph. Rubin. Clinical Oncology, A Multidisciplinary Approach for Physicians and Students, 7 th Edition, 1993 4. Хирургия, руководство для врачей и студентов, под редакцией В.С. Савельева. Геоэтар медицина, 1997 год. 5. Marie E. Wood, Paul Bunn. Hematology/Oncology Secrets, 1994 by Hanley and Belfus, Inc.