

ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования
врачей Министерства здравоохранения и социального развития РФ»

Рак желудка

Пособие для врачей

Иркутск, 2009

ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования
врачей Министерства здравоохранения и социального развития РФ»

Рак желудка

Пособие для врачей

Иркутск, 2009

УДК 616.33-006.6
ББК 54.132+55.621
Р19

Утверждено Методическим советом ИГИУВа

Коллектив авторов
*Р.И. Расулов, В.В. Дворниченко, П.В. Миронов,
А.В. Шелехов, Ю.К. Батороев*

Рецензенты

Член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор,
директор НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН **Е.Г. Григорьев**;
кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи
и медицины катастроф ГОУ ДПО ИГИУВ Росздрава **П.И. Сандаков**

Р19 Рак желудка: пособие для врачей /Р.И. Расулов [и др.]. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2009. 40с.

Пособие для врачей содержит сведения по этиологии, морфологии, клинике, ранней диагностике рака желудка. Представлены критерии злокачественности, лечебный алгоритм и прогноз заболевания. Особое внимание уделено комплексному и комбинированному лечению рака желудка.

Пособие рассчитано как на онкологов, так и врачей общей лечебной сети.

**УДК 616.33-006.6
ББК 54.132+55.621**

© ГОУ ДПО ИГИУВ Росздрава, 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава I. Этиологические факторы и предопухолевые заболевания .	5
Патогенез	9
Глава II. Классификация рака желудка	12
Анатомические области и части	12
Регионарные лимфатические узлы	12
Макроскопическая классификация	12
Международная гистологическая классификация	12
Клиническая классификация	14
pTNM. Патоморфологическая классификация	15
Метастазирование	16
Глава III. Клиника	18
Глава IV. Диагностика	20
Рентгенологическая диагностика	21
Гастроскопия	23
Морфологическая диагностика	27
Ультразвуковое исследование (УЗИ)	27
Лапароскопия	28
Лабораторная диагностика	28
Дифференциальная диагностика рака желудка	29
Глава V. Лечение	29
Хирургическое лечение	30
Комбинированное и комплексное лечение	32
Химиотерапия	36
Монохимиотерапия	36
Полихимиотерапия	37
Глава VI. Прогноз	37
Литература	39

ВВЕДЕНИЕ

В структуре злокачественных новообразований рак желудка занимает одно из ведущих мест, уступая лишь раку лёгкого, молочной железы и толстой кишки. В последнее десятилетие практически во всех странах мира отмечается снижение уровня заболеваемости раком желудка. В России среди мужского населения на 100 000 было зарегистрировано в 1980 г. 103, в 1990 г. 60,2 и в 2000 г. 41 заболевших; среди женского - 33,8, 26,5 и 18 соответственно. Абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака желудка составило в 1986 г. 59 000, в 1996 г. 51 854, а в 2004 г. 41690 человек. По Иркутской области в 2007 г. заболеваемость раком желудка составила 30,5; смертность от рака желудка - 25,8 на 100.000 населения.

Удельный вес этой патологии в структуре онкологических заболеваний составляет 10,8 % (у мужчин рак желудка занимает 2 место - 12,7 %, 3 место у женщин - 8,9 %), смертности - 14,7 % (у мужчин 2 место - 15,4 %, 2 место у женщин - 14,1 %). Наиболее часто рак желудка выявляется у лиц в возрасте 45-59 лет, хотя основной пик заболеваемости приходится на возрастную группу 70-74 года. Мужчины болеют почти в два раза чаще, чем женщины, причём эта разница увеличивается с возрастом. Максимальный уровень заболеваемости раком желудка в нашей стране отмечается на территориях Северного, Северо-Западного, Центрального и Центрально-Чернозёмного районов России.

Проблема лечения рака желудка, несмотря на многочисленные усилия, далека от своего разрешения. Несмотря на снижение, уровень заболеваемости раком желудка вызывает обоснованную тревогу как у специалистов, так и у общественности.

Необходимость издания настоящего учебного пособия по раку желудка обусловлена достаточно большим удельным весом этой патологии в структуре онкологической заболеваемости населения, неудовлетворительным состоянием диагностики и лечения злокачественных новообразований желудка. Основной причиной запущенности, на наш взгляд, является низкий уровень знаний врачей в этих вопросах и отсутствие онкологической настороженности.

В данном пособии для врачей в краткой форме отражены основные вопросы клиники, диагностики и рационального лечения рака желудка.

ГЛАВА I. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Динамика эпидемиологических исследований, проводимых в различных странах мира, позволяет сделать вывод о полиэтиологичности рака желудка, развитие которого определяет целый ряд внешних и внутренних модифицирующих факторов.

К этиологическим факторам, вызывающим рак желудка, относят многообразную группу веществ, физических или химических соединений, называемых канцерогенами, среди которых выделяют канцерогены экзогенные и эндогенные. Установлено, что абсолютных канцерогенов не существует.

Особенности питания и факторы окружающей среды.

Учитывая уровень заболеваемости в разных регионах, широко обсуждаются проблемы о взаимосвязи диеты, особенностей почвы, воды, образа жизни, производственной деятельности людей и риском развития рака желудка.

Установлено, что в регионах с кислой, богатой органическими веществами почвой, отмечается увеличение показателей заболеваемости. К этиологическим факторам, оказывающим воздействие на возникновение рака желудка в промышленной сфере, относят производство резины, асбеста, винилхлорида, минеральных масел, хрома и его производных и т. д. Окончательно не изучено влияние ионизирующего излучения на развитие рака желудка, однако высокий уровень радиационного фона и содержание радионуклидов в пище и воде считаются факторами риска.

Поскольку слизистая оболочка желудка постоянно подвергается контакту с пищей, значительное место в гипотезе об этиологии рака желудка отводят алиментарному фактору, злоупотреблению алкоголем и курению.

Существует предположение, что пища может играть роль канцерогена в различных вариантах:

- а) быть канцерогеном,
- б) быть растворителем канцерогенов,
- в) содержать предшественники канцерогенов,
- г) превращаться в канцерогены в процессе обработки,
- д) содержать компоненты, потенцирующие действие канцерогенов,
- е) недостаточно ингибировать канцерогены.

В популяциях с высоким риском возникновения рака желудка отмечено чрезмерное потребление солёной, жареной, консервированной, маринованной, насыщенной пряностями пищей, а также употребление продуктов, зараженных микотоксинами, и, наоборот, недостаточное потребление свежих овощей и фруктов, микроэлементов и витаминов, в частности, витаминов А, Е и С.

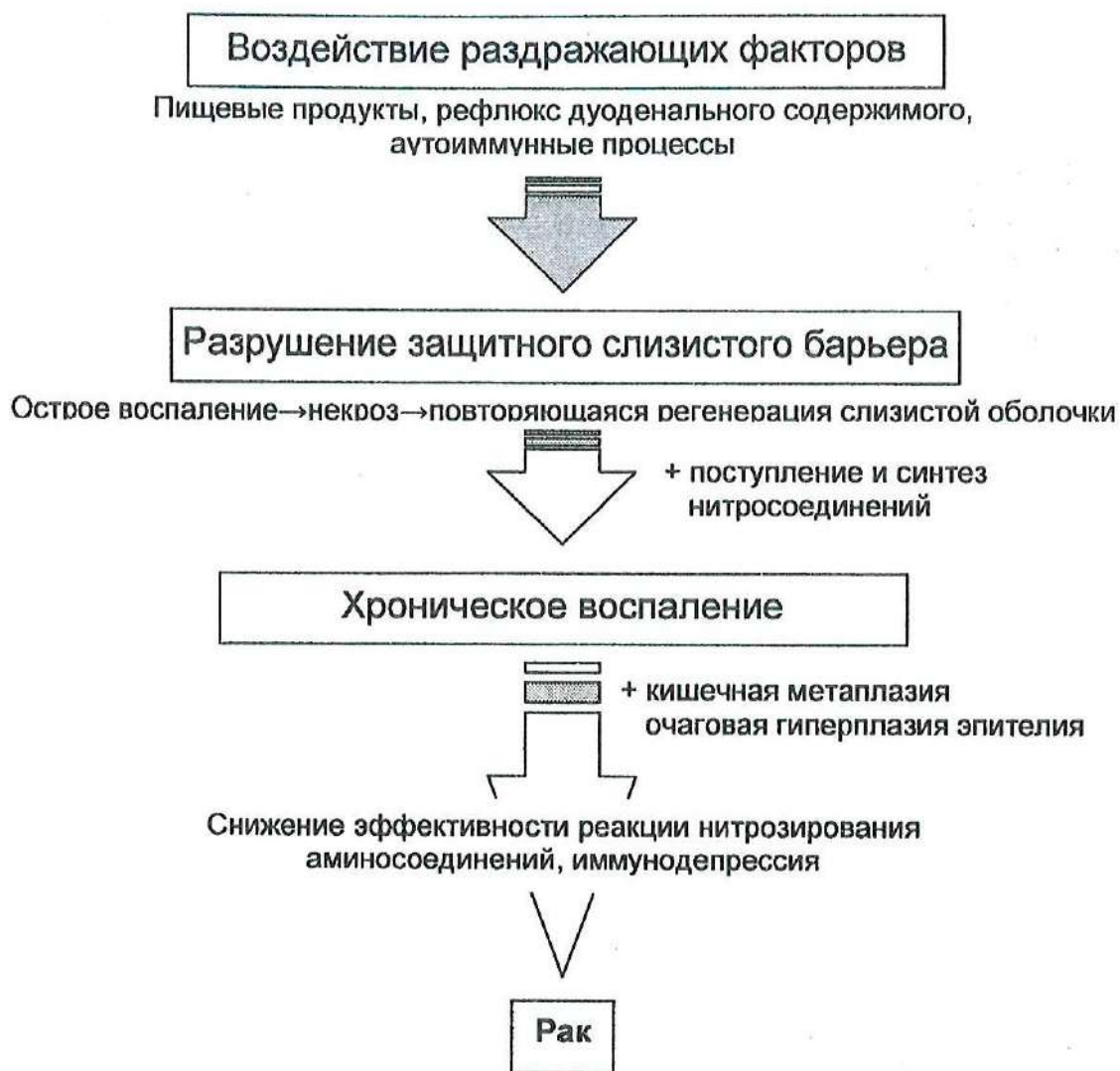


Рис. 1. Патогенетическая модель рака желудка Р. Correa (1975).

В последние годы особое значение в канцерогенезе отводят некоторым химическим веществам. Наиболее активными из них являются N-нитрозосоединения. Экспериментально доказано, что добавление в пищу нитросоединений в 90% наблюдений вызывают у лабораторных мышей развитие рака желудка. N-нитрозосоединения содержатся не только в промышленных продуктах, но и образуются в результате естественного формирования в окружающей среде. Они могут продуцироваться почвенными бактериями, бактериями зелёных растений и бактериями желудочно-кишечного тракта (*E. Coli*, *Proteus vilgaris* и др.). Синтез в желудке человека канцерогенных соединений, поступающих с пищей и водой, может происходить как в кислой, так и в слабокислой и нейтральной среде.

В настоящее время всё больше внимания уделяют влиянию *Helicobacter pylori* на возникновение рака желудка. Это обусловлено сообщениями отечественных и зарубежных исследователей, которые отмечают увеличение уровня заболеваемости у лиц, инфицированных данным микроорганизмом.

На основании изучения разнообразных эпидемиологических данных Р. Correa (1975) была сформулирована патогенетическая модель рака желудка (рис. 1). Суть её состоит в том, что в течение значительного промежутка времени избыточное потребление соли и других, раздражающих слизистую оболочку, средовых пищевых факторов приводит к разрушению защитного слизистого барьера, острому воспалению, некрозу, повторяющейся регенерации слизистой оболочки. Этому же может способствовать рефлюкс дуоденального содержимого в желудок. Также могут иметь место аутоиммунные процессы с повреждением главных и обкладочных клеток. Повторяющиеся воздействия этих факторов наряду с поступлением и синтезом нитросоединений, приводят к формированию хронического гастрита с неравномерной атрофией специализированных желез. В подавляющем большинстве эти изменения не сопровождаются клиническим проявлением заболевания. Помимо атрофических изменений желез, появляется кишечная метаплазия, которую можно рассматривать как неспецифическую приспособительную или регенераторную реакцию эпителия. Появление этих изменений может приводить к снижению желудочной секреции: сначала кислотопродукции, затем пепсина. Появляются очаги неравномерной гиперплазии эпителия как метаплазированного, так и неметаплазированного. Недостаточное поступление в организм веществ, снижающих эффективность реакции нитрозинования аминокислот, особенно витаминов С, А и Е, а также иммунодепрессия в этих условиях обеспечивают канцерогенное воздействие нитросоединений, появление и постепенное нарастание атипических реакций с переходом в преинвазивный и далее в инвазивный рак.

Инфекционный фактор.

В 1926 году Johannes Andreas Grib Fibiger, директор Института патологической анатомии, получил Нобелевскую премию за открытие инфекционной природы рака желудка. J. Fibiger, как выяснилось впоследствии, ошибочно считал, что причиной рака желудка у мелких грызунов является гельминт, названный им *Spiroptera carcinoma*. Ученый высказал предположение, что рак желудка у человека имеет схожий механизм возникновения. Открытие в 1983 году *Helicobacter pylori* (HP) вновь заставило вспомнить предпосылки для изучения инфекционного фактора. Роль HP в этиологии язвенной болезни желудка в настоящее время доказана. Включение антибиотиков в схемы противоязвенной терапии было настолько успешным, что в развитых странах практически полностью отказались от хирургического лечения язвенной болезни. 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 выявил, что у инфицированных статистически достоверно повышен риск развития рака желудка (относительный риск равен 2,5). Ассоциация наиболее выражена для рака дистального отдела желудка. Международ-

ным агентством по изучению рака НР признана канцерогеном первого порядка, то есть связь с развитием рака желудка считается доказанной. В связи с этим представляются логичными рекомендации по проведению антигеликобактерной терапии у пациентов, перенесших резекции желудка по поводу рака желудка 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 рак желудка развивается редко. Кроме того, миллионы людей являются носителями инфекции, и на протяжении всей жизни у них не развивается рак желудка. Инфицированность среди мужчин и женщин одинакова, однако мужчины болеют раком желудка 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 рак желудка опосредованно, через развитие хронического гастрита (а следовательно кишечной метаплазии, дисплазии и т.д.). Почему у одних носителей инфекции развивается рак желудка, а у других - лимфома желудка, остается неясным. Другим инфекционным агентом, обнаруженным при раке желудка, является вирус Эпштейна-Барра (EBV). EBV инфицированы более 90 % населения. Веским доказательством патогенетической роли EBV в возникновении определенных морфологических форм рака желудка стало обнаружение вирусных маркеров (m РНК EBV-1) в 80-100 % опухолевых клеток этих больных, а также демонстрация моноклональной интеграции генома в клетках опухоли. В Японии EBV-ассоциированная форма рака желудка встречается в 7 %, в США в 16 %, в России в 9 % случаев. Хотя EBV-позитивные случаи выявлялись среди разных гистологических типов рака желудка, 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 и лимфомы у больных с иммунодефицитом. Однако данных для подтверждения связи EBV и рака желудка недостаточно.

Генетические факторы.

Роль генетического фактора в развитии рака желудка 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). Основной вклад в исследование генетического фактора внес анализ наследственного рака желудка. В случаях семейного рака желудка выявлен мутантный ген Е-кадхерин (CDH-1). Наследственные и спорадические опухоли желудочно-кишечного тракта

довольно часто ассоциированы с мутациями в генах E-кадгерина, b-катенина или гена полипоза толстой кишки. E-кадгерин является представителем семейства трансмембранных гликопротеинов, осуществляющих адгезионные межклеточные контакты типа «зона слипания» (zona adhaerence). Мутации E-кадгерина 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, E-кадгерин, по-видимому, влияет на регуляцию p53. Продемонстрировано, что мутации E-кадгерина и разобщение межклеточных контактов вызывают уменьшение экспрессии и функциональной активности p53. Наглядным примером внедрения генодиагностики в клиническую практику могут служить случаи гастрэктомий в семьях у родственников больных раком желудка, носителей мутантного гена E-кадгерина. Несмотря на отрицательные данные гастробиопсий, в подавляющем большинстве случаев в удаленных образцах находили перстневидноклеточный рак. Таким образом, «профилактические» гастрэктомии являлись по сути «лечебными».

Патогенез.

Патогенез рака желудка сложен и во многом не изучен. При дифференцированных формах рака желудка 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 внешних и внутренних модифицирующих факторов приводит к развитию атрофического гастрита. 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 - муцинозную («слизистая») аденокарциному, низкодифференцированную аденокарциному, перстневидноклеточный рак, эндокриноклеточную карциному, 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 рака желудка, таких как Lewis-x, Lewis-a, Lewis-y, Lewis-b, Lewis-Tn и их сialiрированных форм (sialyl-Lewis) как фактора более злокачественного течения рака желудка. Так, было показано, что сialiрированные формы Lewis-антигенов участвуют в метастатическом процессе посредством связывания с E и P-селектинами эндотелия сосудов, мезотелия брюшины. Имеются данные об участии карбогидратных антигенов в проагулянтной активности (Lewis-y), апоптозе, клеточно-матриксном взаимодействии. Показано прогностическое значение экспрессии Lewis-антигенов при I, II, III стадии рака желудка японскими исследователями.

Трудность решения вопроса об источниках развития рака желудка обусловлена тем, что крайне сложно проследить на одной и той же опухоли этапы её роста и развития. Каждой опухоли предшествуют определённые патологические изменения, развивающиеся в течение длительного периода времени.

Совещание экспертов ВОЗ признало, что с морфологической точки зрения предрак существует, причём следует различать *предраковые состояния и предраковые изменения*.

Предраковые состояния - понятие клиническое и характеризуется теми заболеваниями желудка, которые наиболее часто предшествуют развитию рака (хронические гастриты, полипы желудка, оставшаяся часть желудка после дистальных резекций и др.).

Предраковые изменения - это сумма морфологических признаков, называемых дисплазией, предшествующих и сопутствующих раку (например, дисплазия различной степени).

Каждое из предраковых состояний (предраковых заболеваний) характеризуется определённым вариантом дисплазии или их сочетанием, в то же время морфологические варианты начального рака желудка тесно связаны с характером предраковых заболеваний и диспластических изменений. Знание структуры предраковых заболеваний и особенностей предраковых диспластических изменений позволит правильно формировать группы риска и улучшить раннюю диагностику рака желудка.

В большинстве случаев слабая и умеренная дисплазия подвергается обратному развитию или остается стабильной, хотя остается несомненная возможность её трансформации в рак. Тяжелая дисплазия также способна подвергаться обратному развитию, однако вероятность её озлокачествления достаточно велика и может достигать до 75 %.

По данным исследователей, кислотность для возникновения рака не имеет самостоятельного значения: среди заболевших раком желудка гипоацидность отмечена у 20,2 %, анацидность - у 43,4 %, нормоацидность - у 18,2 %, гиперацидность - у 18,2 %. Следует отметить, что у 60 % больных начальным раком желудка в анамнезе были отмечены хронические заболевания. Ведущим среди них являются хронический гастрит (76,7%), яз-

венная болезнь 12-перстной кишки (12,4 %), язвенная болезнь желудка (7 %), оперированный желудок (3,1 %) и полипы (0,8 %).

Таким образом, наибольшее значение для развития рака желудка имеет атрофический анацидный гастрит, очаги гиперплазии на поверхности слизистой оболочки расцениваются как очаги предрака.

Предраковый характер носит и болезнь Менетрие (опухоль, симулирующая гастрит). При гистологическом исследовании во всех случаях обнаруживаются признаки гиперпластического гастрита с пролиферацией и кишечной метаплазией железистого эпителия. При этой болезни обычно рекомендуется динамическое эндоскопическое исследование с обязательной биопсией слизистой оболочки и гистологическим исследованием биопсийного материала.

Язвенная болезнь желудка является распространенным заболеванием. Вопрос о злокачественной трансформации язв желудка остается предметом постоянных дискуссий. Замечено, что вероятность малигнизации язвы желудка зависит от её локализации и размеров. Так, например, считается, что язвы большой кривизны, хотя и встречаются крайне редко, малигнизируются в 100 %. При диаметре язвы более 2 см опасность малигнизации значительно возрастает. Тем не менее, японскими авторами было показано, что язва желудка в целом малигнизируется менее чем в 1 % наблюдений.

К предопухолевой патологии желудка следует относить и полипы желудка, особенно группу аденоматозных образований, где возможность малигнизации составляет 50-70 %.

Таким образом, под диспансерным наблюдением должны находиться лица, составляющие группу повышенного онкологического риска:

- с хроническими атрофическими гипоацидными гастритами;
- с хроническими гастритами с субтотальным или тотальным поражением желудка;
- с крупными хроническими язвами желудка, особенно на фоне атрофического гастрита;
- с полипами на широком основании и полипозами желудка;
- лица, перенесшие более 10 лет назад резекцию желудка, независимо от причин, её вызвавших.

В качестве критерия риска возникновения рака желудка рассматриваются предраковые изменения слизистой оболочки желудка, обозначаемые термином «дисплазия». Это понятие включает в себя клеточную атипию, нарушение дифференцировки и структуры слизистой оболочки. Дисплазия является динамическим процессом, возможны её прогрессирование и регрессия вплоть до исчезновения.

Диагностирование предракового заболевания во всех случаях должно явиться поводом для поиска предраковых изменений эпителия. Лишь обнаружение последних, особенно тяжелой дисплазии, свидетельствует о действительно повышенном риске возникновения рака желудка, и должно служить основанием для формирования группы риска среди страдающих хроническими заболеваниями и нуждающихся в тщательном диспансерном наблюдении.

ГЛАВА II. КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Анатомические области и части.

1. Кардиальный отдел (C16.0).
2. Дно желудка (C16.1).
3. Тело желудка (C16.2).
4. Антральный (C16. 3) и пилорический отделы (C16. 4).

Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются перигастральные лимфатические узлы, расположенные вдоль малой и большой кривизны, а также вдоль левой желудочной, общей печеночной, гепатодуоденальной, селезеночной и чревной артерий. Поражение других внутрибрюшных лимфатических узлов, таких как ретропанкреатические, брыжеечные и парааортальные, классифицируется как отдалённые метастазы.

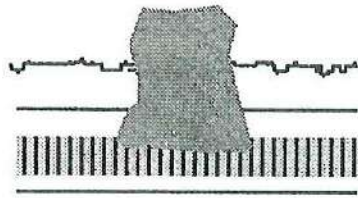
Макроскопическая классификация.

Макроскопически различают три типа роста рака желудка. С ними можно связать особенности клинической симптоматики заболевания и характер метастазирования. Экзофитный (полиповидный, грибовидный, блюдцеобразный, и бляшковидный) рост опухоли характеризуется четкими границами. Новообразование имеет вид полипа, гриба или бляшки. При изъязвлении такой опухоли её центр принимает вид блюдца. На расстоянии более 2-3 см от видимого края опухоли раковая инфильтрация обычно не распространяется. Наиболее злокачественно протекает рак желудка, отличающийся эндофитным (инфильтративным) типом роста. Эти опухоли не вдаются в просвет органа и не имеют четких границ. Инфильтративные карциномы стелются вдоль стенки желудка, главным образом, по подслизистому слою, богатому лимфатическими сосудами, и чаще метастазируют. Складки слизистой оболочки желудка при этом расправляются, сглаживаются. При микроскопическом исследовании удалённого препарата клетки рака можно обнаружить на расстоянии 5-7 см от предполагаемой границы опухоли. При смешанном типе сочетаются признаки экзо- и эндофитного роста. В этих случаях течение заболевания определяет инфильтративный компонент опухоли.

Международная гистологическая классификация (Hamilton S.R. et al. Lyon: IARC Press, 2000).

1. Аденокарцинома:
 - кишечный тип;
 - диффузный тип.
2. Папиллярная аденокарцинома.
3. Тубулярная аденокарцинома.
4. Муцинозная аденокарцинома.
5. Перстневидно-клеточный рак.

6. Железисто-плоскоклеточный рак.
7. Плоскоклеточный рак.
8. Мелко-клеточный рак.
9. Недифференцированный рак.
5. Другие.



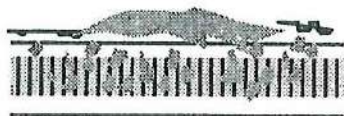
- полиповидная карцинома



- язвенная карцинома с четко очерченными краями



- язвенно-инфильтративная карцинома



- диффузно-инфильтративная карцинома

- неклассифицируемая карцинома

Рис. 2. Классификация распространенного рака желудка (Borrmann, 1926).

По степени дифференцировки опухолевых клеток международная классификация предусматривает высоко-, умеренно-, и низкодифференцированные виды аденокарциномы. Следует отметить, что в пределах одной опухоли могут обнаруживаться участки различного строения и разной степени дифференцировки. Это объясняется сложностью строения слизистой оболочки желудка, способностью её камбиальных клеток дифференцироваться в морфологически и функционально различные клеточные элементы.

Клиническая классификация.

До сих пор при распространенном раке желудка клиницисты используют классификацию, предложенную Borrmann в 1926 году (рис. 2). Выделяют полиповидную карциному, язвенную карциному с четко очерченными краями, язвенно-инфильтративную карциному, диффузно-инфильтративную карциному и неклассифицируемый рак.

TNM

- T - первичная опухоль.
- T_x - недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - T₀ - первичная опухоль не определяется.
 - T_{is} - carcinoma in situ: внутриэпителиальная опухоль без инвазии базальной мембраны.
 - T₁ - опухоль инфильтрирует базальную мембрану и подслизистый слой.
 - T_{2a} - опухоль инфильтрирует мышечный слой.
 - T_{2b} - опухоль инфильтрирует субсерозный слой.
 - T₃ - опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) без инвазии в соседние структуры.
 - T₄ - опухоль распространяется на соседние структуры.

Примечания:

1. Опухоль может прорасти в мышечный слой, втягивая желудочно-толстокишечную и желудочно-печёночную связки или большой, или малый сальник без перфорации висцеральной брюшины, которая покрывает эти структуры. В этом случае опухоль классифицируется как T2. Если есть перфорация висцеральной брюшины, покрывающей связки желудка или сальника, то опухоль классифицируется как T3.

2. Соседними структурами желудка являются селезёнка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечники, почки, тонкая кишка, забрюшинное пространство.

3. Внутристеночное распространение на двенадцатиперстную кишку или пищевод классифицируется по самой глубокой инвазии при всех локализациях, включая желудок.

N - регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы вдоль малой и большой кривизны, левой желудочной, общей печёночной и селезёночной артерий, чревного ствола, а также гепатодуоденальные.

- N_x - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N₀ - нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов.
- N₁ - имеются метастазы в 1-6 регионарных лимфатических узлах.
- N₂ - имеются метастазы в 7-15 регионарных лимфатических узлах.
- N₃ - имеются метастазы в больше, чем 15 регионарных лимфатических узлах.

M - отдалённые метастазы.

M_x - недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

M₀ - отдалённые метастазы не определяются.

M₁ - имеются отдалённые метастазы.

pTNM. Патоморфологическая классификация.

Категории pT, pN и pM отвечают категориям T, N и M.

N₀ - материал для гистологического исследования после регионарной лимфаденэктомии должен включать не меньше 15 лимфатических узлов.

G - гистопатологическая градация.

G_x - степень дифференциации опухоли невозможно определить.

G₁ - высокая степень дифференциации.

G₂ - промежуточная степень дифференциации.

G₃ - низкая степень дифференциации.

G₄ - недифференцированная опухоль.

Группирование по стадиям.

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T1	N1	M0
Стадия II	T2a, T2b	N0	M0
	T1	N2	M0
	T2a, T2b	N1	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
	T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
	T3	N2	M0
Стадия IV	T4	N1, N2, N3	M0
	T1, T2, T3	N3	M0
	Любое T	Любое N	M1

Практически значимым примером попытки создания универсальной классификации для аденокарциномы зоны пищеводно-желудочного перехода является классификация, предложенная J.R. Siewert, A.H. Holscher и соавт. в 1996 году (рис. 3). В основу классификации положены два принципа, объединенные вместе: гистологическая структура опухоли - аденокарцинома и ее локализация в зоне пищеводно-желудочного перехода. Определяющим фактором является локализация эпицентра опухоли относительно пищеводно-желудочного перехода и зоны анатомической кардии. Анатомический центр опухоли идентифицируется на основании рентгеноконтрастного исследования, фиброгастроскопии и данных интраоперационной ревизии.

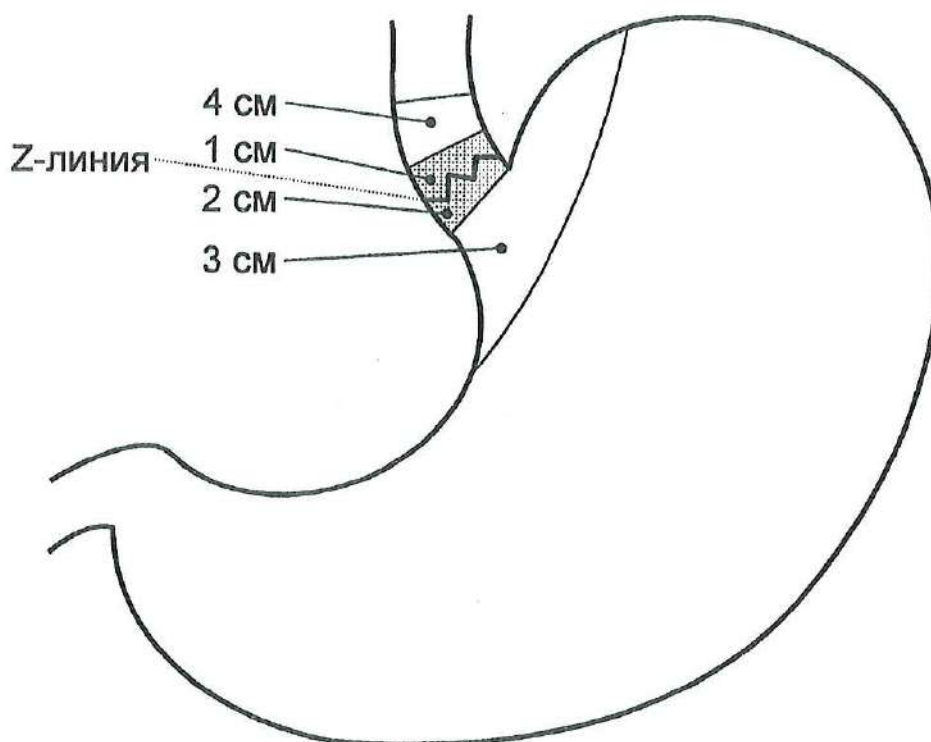


Рис. 3. Типы аденокарциномы проксимального отдела желудка по J.R. Siewert et al. (1996).

Авторы выделяют 3 типа опухоли с учетом локализации центра новообразования:

- I тип - аденокарцинома дистального отдела пищевода, эпицентр которой расположен в пределах от 1 до 5 см выше зоны пищеводно-желудочного перехода (Z-линии) с возможностью распространения через последнюю в сторону желудка.

- II тип - истинная аденокарцинома зоны пищеводно-желудочного перехода (истинный рак кардии), эпицентр расположен в пределах 1 см проксимально (орально) и 2 см дистально (аборально) от Z-линии.

- III тип - рак с локализацией основного массива опухоли в субкардиальном отделе желудка (от 2 до 5 см аборально от Z-линии) и возможным вовлечением дистальных отделов пищевода.

Метастазирование.

Рак желудка метастазирует преимущественно лимфогенным путем. Возможны также гематогенный, контактный или имплантационный пути распространения опухоли. Кроме того, встречаются различные комбинации всех трех путей метастазирования. Чаще отмечается следующая последовательность метастазирования: сначала поражаются регионарные лимфатические барьеры (лимфатические узлы, расположенные в связках желудка), затем лимфатические узлы, сопровождающие крупные артерии,

питающие желудок, потом забрюшинные и органы брюшной полости. Японским обществом по изучению рака желудка была разработана единая классификация групп лимфатических узлов, наиболее часто поражающихся метастазами при раке желудка (рис. 4).

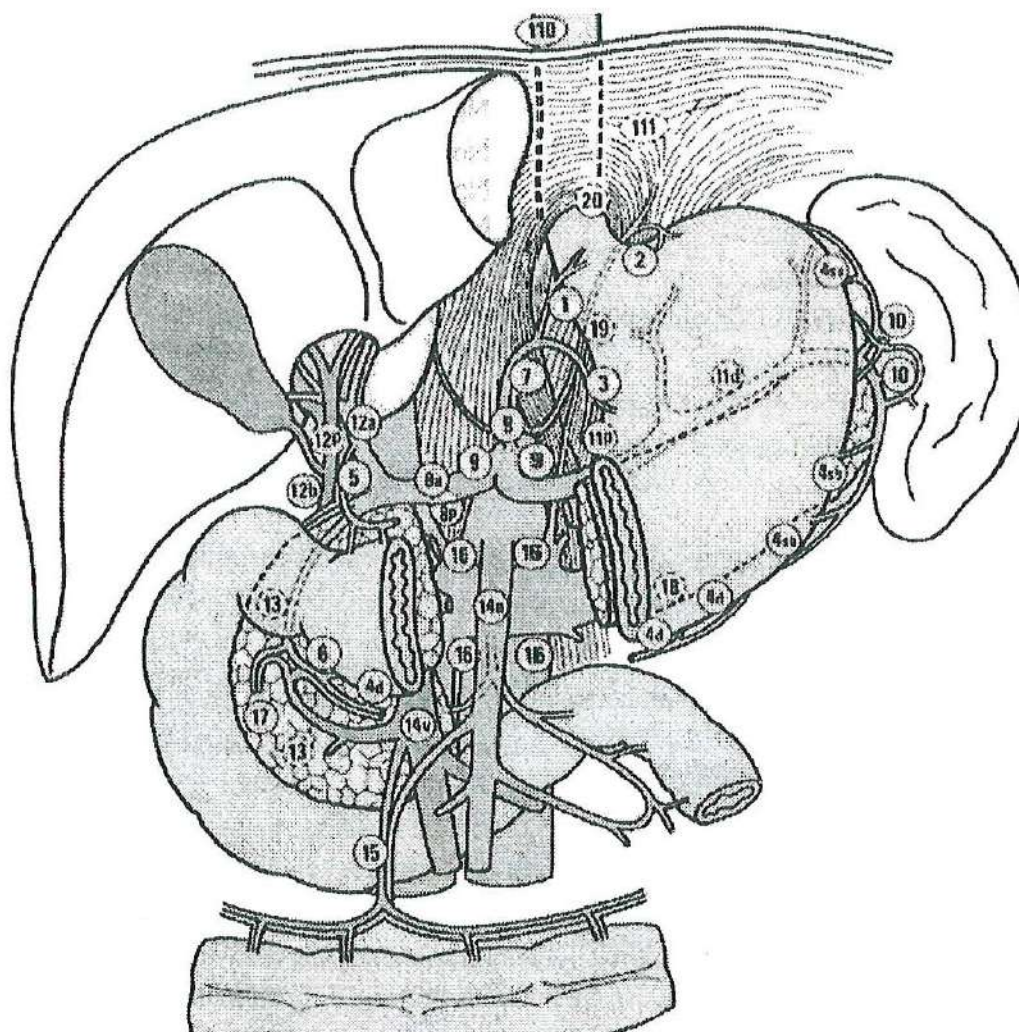


Рис. 4. Схема регионарных лимфатических узлов желудка (Japanese Gastric Cancer Association, 1988).

N1-лимфатические узлы первого порядка:

1. Правые паракардиальные л/у.
2. Левые паракардиальные л/у.
3. Л/у малой кривизны желудка.
4. Л/у большой кривизны желудка: 4s (левая группа) - л/у вдоль левой желудочно-сальниковой артерии и коротких артерий желудка, 4d (правая группа) - л/у вдоль правой желудочно-сальниковой артерии.
5. Надпривратниковые л/у.
6. Подпривратниковые л/у.

N2 - лимфатические узлы второго порядка.

7. Л/у вдоль левой желудочной артерии.
8. Л/у вдоль общей печеночной артерии.
9. Л/у вокруг чревного ствола.
10. Л/у ворот селезенки.
11. Л/у вдоль селезеночной артерии.

N3 - лимфатические узлы третьего порядка.

12. Л/у печеночно-двенадцатиперстной связки.
13. Ретропанкреатические л/у.
14. Л/у корня брыжейки.
15. Л/у вокруг средней ободочной артерии.
16. Парааортальные л/у.
17. Нижние параэзофагеальные л/у.
18. Диафрагмальные л/у.

ГЛАВА III. КЛИНИКА

Симптоматика рака желудка весьма разнообразна. Несмотря на отсутствие симптомов, которые явились бы специфичными для данного заболевания, имеются косвенные признаки, указывающие на возможность существования опухоли. Каждый из них сразу же должен насторожить врача. Ранний рак желудка отличается полиморфизмом проявлений. Это объясняется тем, что у большинства больных в анамнезе имеются указания на длительно существующие хронические заболевания желудка. Симптомы рака желудка в начале заболевания характеризуются преимущественно теми функциональными нарушениями, которые имеются в доопухолевой фазе развития или типичны для предраковых заболеваний. Основными трудностями ранней диагностики рака желудка являются скрытое течение данного заболевания в доклинической стадии и присущие раку свойства маскироваться картиной доброкачественных поражений воспалительного или функционального характера. Причем латентное течение бывает весьма длительным, а симптомы появляются по мере роста опухоли.

В зависимости от фона, на котором развивается опухоль, принято различать 3 клинических типа заболевания:

1. Рак, развившийся в здоровом желудке.
2. Рак, развившийся на фоне язвенной болезни желудка.
3. Рак, развившийся на фоне хронического гастрита или полипоза желудка.

Больные, страдающие хроническими заболеваниями желудка и привыкшие к периодическим обострениям, долгое время могут не реагировать на небольшие изменения в собственном самочувствии, пока нарушения не станут клинически ярко выраженными.

Первыми проявлениями рака желудка чаще всего бывают немотивированные и нередко неопределенные диспептические явления.

В других случаях ведущим симптомом является прогрессирующая анемия, нарастающая слабость и похудание. В ряде случаев заболевание проявляется желудочно-кишечным кровотечением. А.И. Савицкий (1947) рекомендовал обращать пристальное внимание на небольшие симптомы, которые в совокупности определялись им как «синдром малых признаков». К ним относятся:

1. Общая слабость, быстрая утомляемость, снижение трудоспособности.
2. Понижение или потеря аппетита, отвращение к мясной пище.
3. Желудочный дискомфорт.
4. Прогрессирующее похудание.
5. Стойкая или нарастающая анемия.
6. Апатия.

Однако, как показал многолетний опыт, синдром малых признаков патогномичен для распространенных форм рака желудка. Зачастую болезнь протекает бессимптомно.

Наиболее часто (до 60 %) пациенты жалуются на похудание, слабость (до 50 %, в основном это обусловлено анемическим синдромом), боли в эпигастриальной области (до 30 %), тошноту, рвоту, наличие признаков желудочного кровотечения (мелена, рвота с кровью или «кофейной гущей»).

Преобладание той или иной симптоматики зависит от обширности опухолевого поражения и локализации опухоли. Так для опухолей антрального отдела более характерна клиника стеноза желудка, когда выявляются тяжесть в желудке, тошнота, рвота через 1,5-2 часа после приема пищи, отрыжка «тухлым». При опухолях тела желудка на первое место выходит симптоматика распада опухоли и желудочного кровотечения. При локализации же в кардиальном отделе желудка наиболее частым симптомом является дисфагия. Болевой синдром возникает на поздних стадиях болезни и объясняется прорастанием опухоли в окружающие нервные сплетения. При поражении чревного сплетения возникает стойкий болевой синдром в спине и поясничной области, чаще это является предвестником нерезектабельной ситуации.

Около 40-50 % пациентов обращаются к врачу с клиникой осложнения рака желудка: кровотечения, стеноз желудка, и много реже, с клиникой перфорации опухоли.

В.Х. Василенко выделяет 9 клинических форм рака желудка, в зависимости от доминирования того или иного синдрома:

1. Лихорадочная форма.
2. Анемический синдром.
3. Синдром нарушения углеводного обмена.
4. Отечная форма.
5. Желтушный синдром.
6. Тетанический синдром.
7. Кахектическая форма.

8. Диспепсическая форма.

9. Латентная форма.

При физикальном осмотре выявить пальпируемую опухоль в животе удаётся не более чем у 20-25 % пациентов.

О запущенности на первичном осмотре говорит наличие отдаленных метастазов опухоли. Метастаз Вирхова - метастаз в надключичные лимфоузлы (ортоградное лимфогенное метастазирование), около 90-95 % локализуется слева, чаще это одиночный плотный безболезненный лимфоузел, не спаянный с окружающими тканями, реже выявляется цепочка лимфоузлов, локализуемая позади кивательной мышцы или между её ножками. Данный метастаз выявляется у 3-5 % больных при первичном обращении к врачу, что требует пристального изучения надключичных областей при осмотре и возможное ультразвуковое сканирование надключичных областей.

«Ирландский» метастаз - поражение подмышечных лимфоузлов слева, иногда в литературе встречается название узел Айриша, что является всего лишь неправильным переводом слова «ирландский».

Метастаз сестры Марии Джозеф - метастаз в пупок (лимфогенное распространение по круглой связке печени), выявляется в виде уплотнения, инфильтрации, синюшности кожи в области пупка, с болезненностью при пальпации.

Метастаз Шницлера (иногда его называют выступ Блюмера) - метастаз в дугласовом пространстве (имплантационный), обнаруживается при ректальном и/или вагинальном осмотре, в виде плотного гладкого образования по передней стенке прямой кишки или в заднем своде влагалища.

Метастаз Крукенберга - метастаз в яичник, выявляется у 2-3 % женщин, поэтому в обязательную программу обследования входит осмотр женщин гинекологом.

Наличие асцита при пальпации и перкуссии живота, увеличенной, с плотным бугристым краем печени, свидетельствует о канцероматозе брюшины. Желтуха при раке желудка свидетельствует о распространении опухолевого процесса на печеночно-двенадцатиперстную связку (механической желтухе), или о тотальном метастатическом поражении печени (паренхиматозной желтухе, хотя встречается и механический её вариант при внутрипеченочном блоке на уровне долевых потоков). При выявлении отдаленных метастазов обязательна морфологическая верификация метастатического процесса. На амбулаторном этапе наиболее приемлемо цитологическое исследование пунктата из метастатического очага. Данная методика позволяет в 70-80 % наблюдений получить морфологическое подтверждение.

ГЛАВА IV. ДИАГНОСТИКА

Не вызывает сомнений необходимость комплексного подхода к диагностике новообразований желудка.

Тщательное изучение жалоб и анамнеза позволяет если не установить диагноз, то, по крайней мере, заподозрить рак желудка.

Пальпация живота - чрезвычайно важный метод обследования. Во время этого исследования можно определить размеры опухоли, её границы, поверхность и консистенцию, смещаемость по отношению к другим органам брюшной полости.

Пальпацию нельзя считать законченной, если не обследованы области, где встречаются отдаленные метастазы - левая надключичная область, область пупка, область малого таза и яичника. Обследование больного раком желудка обязательно должна заканчиваться ректальным исследованием для мужчин и ректовагинальным - для женщин. Необходимо определить наличие асцитической жидкости.

Изменение состава крови проявляется в основном при далеко зашедшем раке желудка и является вторичным, связанным с распадом опухоли, кровотечением, инфицированием и т.п.

Основными методами обследования являются рентгенологический, эндоскопический, ультразвуковой, морфологический и лапароскопический.

Рентгенологическая диагностика.

Полноценное исследование должно включать рентгеноскопию и рентгенографию в вертикальном и горизонтальном положениях больного, в известных и строго определенных для каждого отдела и стенок желудка позициях при разной степени контрастирования бариевой взвесью и воздухом. Необходимым условием является дозированная компрессия доступных отделов органа. Методика первичного двойного контрастирования позволяет оценить недоступные пальпации отделы желудка, изучить их рельеф, выявить границу опухолевой инфильтрации. Рентгенологическое исследование проводят для точного определения локализации, объема поражения, перехода процесса на пищевод и 12-перстную кишку, степени их стенозирования, размера и формы роста опухоли (рис. 5).

Применение первичного двойного контрастирования желудка в настоящее время общепризнано ведущим методом в выявлении деталей строения слизистой желудка. Методика направлена на разглаживание складчатого рельефа и получение покрытия сглаженной внутренней поверхности желудка тонкой пленкой высококонцентрированной бариевой взвесью. В то же время, одного первичного двойного контрастирования не всегда бывает достаточно для оценки степени поражения, тем более при обследовании необходимо осмотреть все верхние отделы желудочно-кишечного тракта.

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования разработала и описала модификацию первичного двойного контрастирования желудка в сочетании в последующем с тугим его наполнением. Методика позволяет сочетать первичное двойное контрастирование с классическим методом. Это дает возможность более детально оценить все патологиче-

ские изменения, как органические, так и функциональные. Для лучшего контрастирования используют высококонцентрированную бариевую взвесь "Бар-ВИПС" (Россия, г. Фрязино, Московская обл.), с помощью которой удается получить ареолярный рисунок слизистой оболочки и мельчайшие неровности внутренней поверхности желудка. В результате выявляются участки сглаженного микрорельефа, неравномерная глыбчатость, углубления и выпячивания стенки желудка. При необходимости обследование дополняют гипотонией. Использование цифровой рентгенографии способствует лучшему выявлению рака желудка.

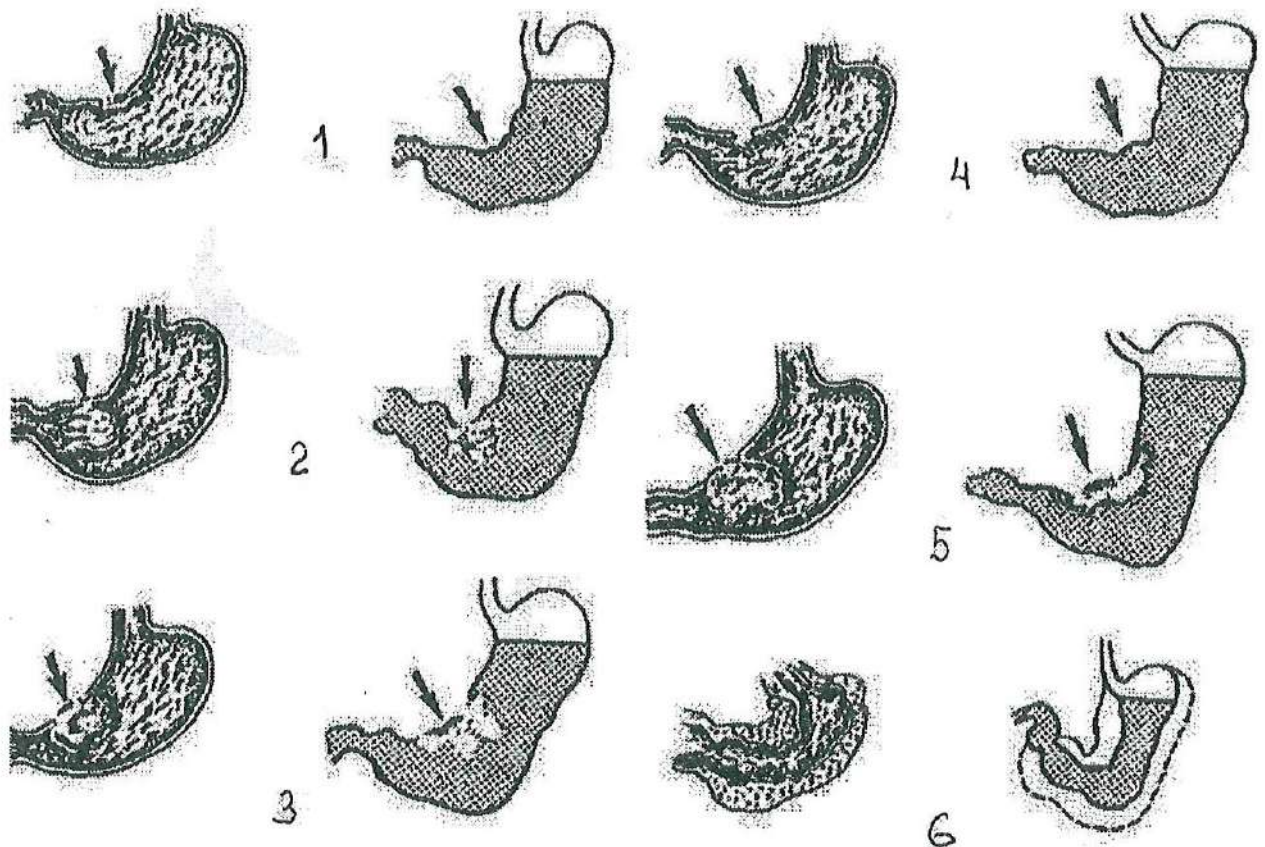


Рис. 5. Основные формы рака желудка (схема по Серову):

1 - бляшковидный; 2 - полипозный (грибовидный); 3 - язвенный; 4 - первично-язвенный; 5 - инфильтративно-язвенный; 6 - диффузный.

Левый ряд – анатомическая картина, правый - рентгеновское изображение.

Следует подчеркнуть, что рентгенологический метод ни в коей мере не должен рассматриваться как основной или имеющий самостоятельное значение при решении вопроса об отказе больному в комбинированном или, тем более, хирургическом лечении. Во-первых, такие представления могут оказаться неточными из-за сопутствующего параканкрозного воспалительного процесса. Во-вторых, всегда следует помнить, что метод является одним из элементов уточняющей диагностики.

Гастроскопия.

Окончательное подтверждение диагноза получают во время гастроскопии. Гастроскопия - метод осмотра слизистой оболочки желудка. Первое гастроскопическое исследование было произведено Куссмаулем в 1868 году. Шиндлер ввел в практику гнущийся гастроскоп с усовершенствованной оптической системой. Далее рядом исследователей усовершенствовалось устройство гастроскопа. В 1957 году была разработана модель гастроскопа с управляемым изгибом и круговым панорамным обзором. В 1958 году Хиршович с соавторами предложил новый тип гастроскопа - фиброгастроскоп, в котором изображение осуществляется через пучки стеклянных волокон толщиной с волос.

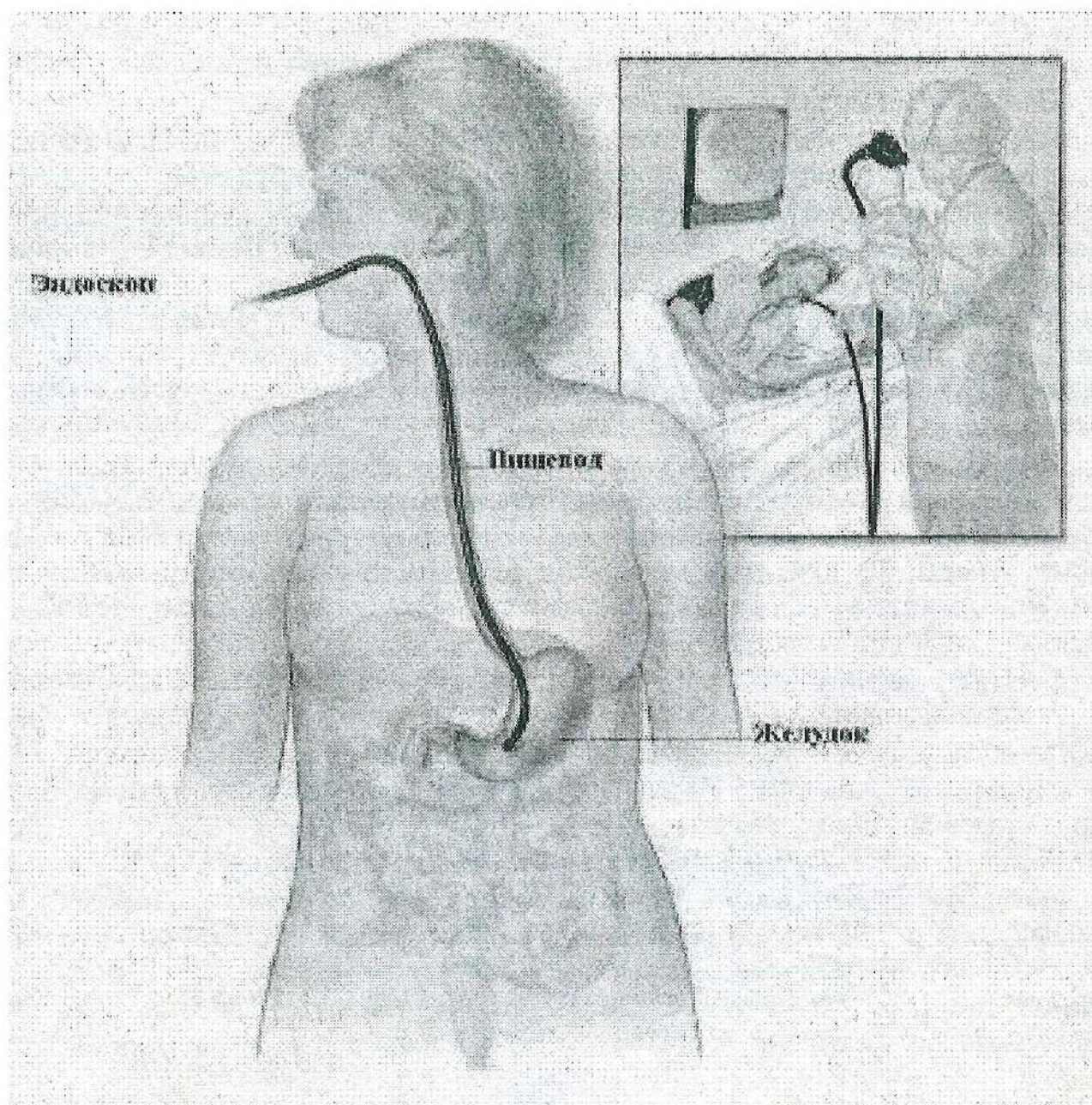


Рис. 6. Гастроскопия.

Современное фиброгастроскопическое исследование позволяет не только определить локализацию, анатомический тип роста опухоли, но и получить отпечатки с поверхности опухоли и провести биопсию.

В случаях эндоскопического выявления каких-либо изменений слизистой оболочки желудка необходимо произвести множественную биопсию всех подозрительных участков. Причём при язвенных формах рака необходимо выполнять забор биопсийного материала как из самой язвы, так и из окружающей её слизистой оболочки. При локализации опухоли в нижней или верхней трети желудка показана биопсия множественных участков визуально не измененной слизистой оболочки в оставшихся 2/3 органа для определения фоновых изменений слизистой, что в значительной степени может повлиять на выбор объема оперативного вмешательства.

Подготовка больного и техника гастроскопии.

Гастроскопия проводится натощак. За 30 минут до ее начала исследуемому вводится подкожно сульфат атропина - 1 мл 0,1 %-ного раствора. При резком возбуждении больному дополнительно делают подкожную инъекцию промедола (1 мл 0,1 %-ного раствора). С целью анестезии смазывают глотку и верхний отдел пищевода 1-3 %-ным раствором дикаина (вместо смазывания можно применять орошение этим же раствором через пульверизатор). О наступившей местной анестезии свидетельствуют появившиеся затруднение глотания и чувство онемения в глотке.

Для проведения гастроскопии больного укладывают на операционный стол на левый бок. При этом спина больного должна быть выпрямлена. При введении фиброгастроскопа его вводимому концу придают угол наклона, равный 70-90°, что соответствует естественному анатомическому изгибу ротоглоточного кольца. При этом аппарат легко и быстро продвигается по глотке в пищевод.

Следует помнить, что во время введения фиброгастроскопа его следует располагать по средней линии, иначе вводимый конец аппарата упирается в боковую стенку пищевода, и его продвижение прекращается. Если в данном случае продолжать введение фиброгастроскопа, может произойти перфорация.

В тот момент, когда аппарат достигает самого узкого места - устья пищевода (место перехода глотки в пищевод), ощущается сопротивление, обусловленное спазмом нижнего сфинктера глотки. Для облегчения дальнейшего продвижения фиброгастроскопа через это место больной должен произвести глотательные движения, при которых вход в пищевод расширяется за счет того, что корень языка и гортань поднимаются кверху.

Если спазм значительный и продвижение аппарата останавливается, нельзя продвигать его силой. В этом случае следует успокоить больного и

через несколько минут повторить исследование или перенести его на другой день.

После прохождения устья пищевода фиброгастроскоп легко попадает по пищеводу в полость желудка.

Осмотр слизистой оболочки желудка производится при его раздувании воздухом. Так как воздух постепенно выходит из желудка, его введение время от времени повторяют. Объем вводимого воздуха не должен быть слишком большим, так как при чрезмерном раздувании желудка у больного возникают болевые ощущения и срыгивания.

При проведении гастроскопии аппарат следует вращать вокруг оси, продвигать внутрь, слегка извлекать наружу, чтобы осмотреть всю поверхность слизистой оболочки желудка.

Осмотр обычно начинают с субкардинального отдела, далее, проводя осмотр, гастроскоп медленно продвигают к выходному отделу желудка. После этого гастроскоп медленно извлекают, проводя повторный осмотр всех отделов желудка. При осмотре производят круговые движения гастроскопом. В каждой позиции осмотр осуществляют по четырем направлениям: вверх, вниз, впереди и кзади.

После окончания исследования больной в течение 20 минут отдыхает, а затем в сопровождении медицинского персонала отправляется в палату. В течение 1,5-2 часов ему рекомендуется лежать и не принимать пищу.

Если гастроскопия проводилась в амбулаторных условиях, больного можно отпустить домой не ранее чем через 1,5 часа после окончания манипуляции, при условии его хорошего самочувствия.

Осложнения при проведении гастроскопии.

1. Осложнения, связанные с обезболиванием.
2. Осложнения, связанные с техникой исследования.

Осложнения, связанные с обезболиванием, в основном обусловлены индивидуальной непереносимостью анестезирующих средств.

Осложнения, связанные с техникой гастроскопии, возникают при грубом, насильственном введении гастроскопа, при неадекватном поведении больного во время манипуляции, а также при проведении исследования у больных, имеющих противопоказания к нему.

При форсированном введении гастроскопа могут произойти ранения глотки, которые преимущественно затрагивают заднюю стенку ее нижней части. При нарушении техники введения гастроскопа происходят повреждения грудного и абдоминального отделов пищевода и желудка. Наиболее опасные осложнения - разрывы пищевода и перфорация желудка. Перфорация желудка возникает в результате ранения гастроскопом большой опухоли или при раздувании воздухом желудка, в котором имеется большая по размеру, глубокая или пенетрирующая язва. При разрыве пищевода и прободении желудка больной нуждается в экстренной хирургической помощи.

У пожилых людей причиной осложнений при проведении гастроскопии могут послужить остеофиты шейного отдела позвоночника. Во время введения гастроскопа у таких больных может произойти ранение пищевода остеофитами.

Беспокойное поведение больного во время гастроскопии может послужить причиной травм глотки и пищевода.

Менее тяжелые осложнения - трещины и ссадины слизистой оболочки, для лечения которых применяют консервативную терапию: раствор азотнокислого серебра (0,12-200,0), покой, диета №1а.

Редко встречаются осложнения после гастроскопии в виде кровотечений.

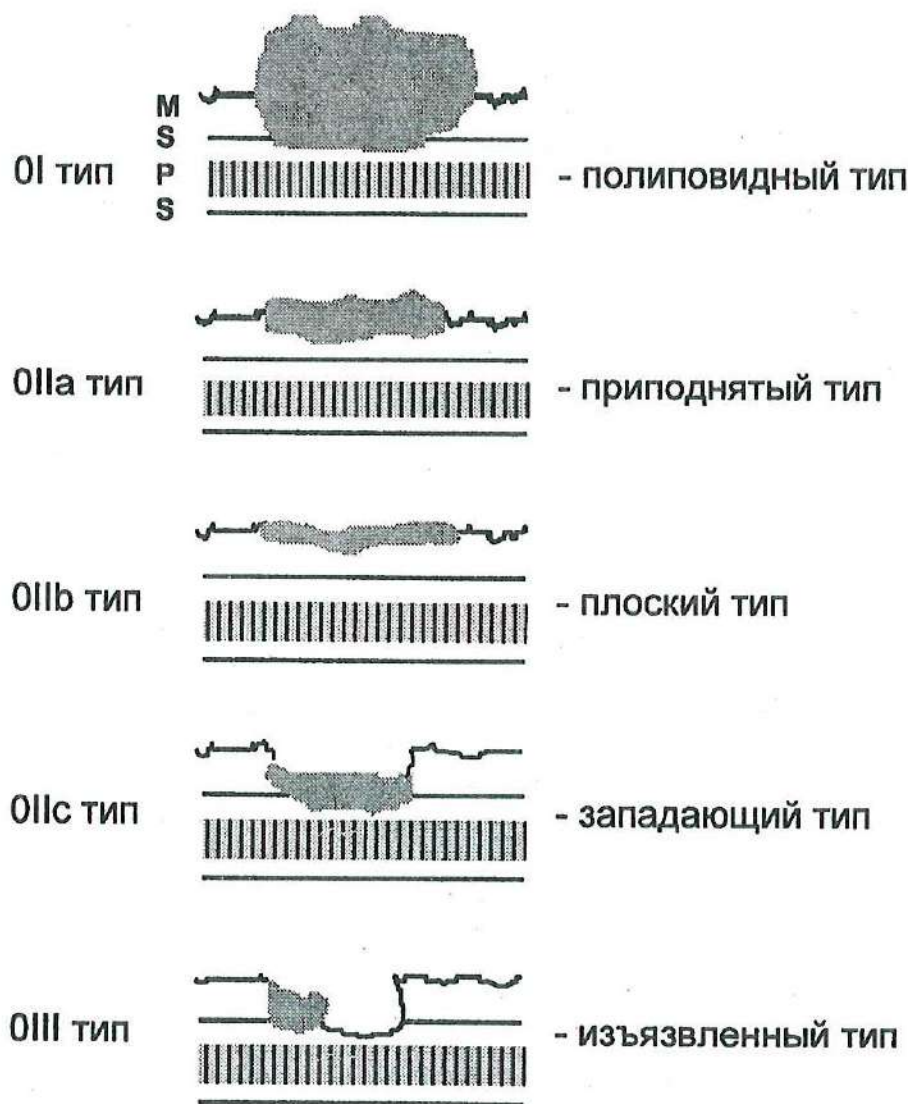


Рис. 7. Классификация «раннего» рака желудка (1962).

С совершенствованием фиброгастроскопической аппаратуры стало возможным диагностировать ранние раки. Термин «ранний рак» желудка

впервые предложен Японским обществом гастроинтестинальной эндоскопии в 1962 г. Под это определение попадает рак желудка с глубиной инвазии в пределах слизистого и подслизистого слоев стенки желудка. Выделяют три основных макроскопических типа раннего рака желудка (рис. 7):

1. Тип I - возвышающийся, или полиповидный, при котором высота опухоли больше толщины слизистой оболочки.
2. Тип II - плоский, подразделяющийся на три подтипа:
 - IIa) плоско-возвышающийся, при котором высота опухоли менее толщины слизистой оболочки;
 - IIb) плоский, при котором определяется нарушение строения и окраски слизистой оболочки;
 - IIc) плоско-углубленный, при котором определяется плоский дефект слизистой оболочки по типу эрозии.
3. Тип III - углубленный, или язвенный, при котором выявляется дефект слизистой оболочки по типу язвы.

Морфологическая диагностика.

Данному исследованию подвергается не только биоптат, взятый при фиброгастроскопии, но и биоптаты печени, взятые при лапароскопии, а также при прицельной биопсии под контролем УЗИ.

Следует отметить, что морфологической верификации опухоли получить удается не всегда. В таких случаях, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется активная хирургическая тактика - диагностическая лапаротомия с интраоперационной диагностикой. Правда, такой тактики придерживаются не все клиники.

Ультразвуковое исследование (УЗИ).

УЗИ желудка складывается из 3 этапов:

1. Трансабдоминальное исследование.
2. Полипозиционное полипроекционное исследование желудка после заполнения его дегазированной жидкостью для улучшения визуализации стенок органа.
3. Исследование стенки желудка внутрисполостным ультразвуковым датчиком, при котором оценивают глубину инвазии стенки желудка опухолью, состояние перигастральных лимфатических узлов.

При УЗИ, кроме желудка, осматриваются печень, поджелудочная железа, забрюшинные лимфатические узлы, яичники - для исключения метастатического поражения, брюшная полость - для определения в ней асцитической жидкости.

Диагностическая ценность ультрасонографического метода - 70-80 %, специфичность достигает 100 %.

Лапароскопия.

Лапароскопию проводят с целью уточнения глубины поражения опухолью стенки желудка, в частности, выхода на серозную оболочку, выявления распространения её на соседние органы и обнаружения асцита и паритетальной диссеминации. Следует отметить, что при сопоставлении данных лапароскопии о прорастании серозного покрова желудка с данными морфологического исследования резецированного желудка, достоверность достигала до 95 %. Во время лапароскопии возможно применение ультразвуковой диагностики, что значительно повышает возможности точной диагностики. Например, за счет непосредственного контакта с поверхностью печени возможно выявление узловых образований от 3 мм в диаметре.

Лапароскопия является практически единственным диагностическим методом, позволяющим до операции распознать метастазы по брюшине и скудное количество асцитической жидкости. Возможности метода ограничены лишь при наличии выраженного спаечного процесса в брюшной полости.

Применение лапароскопии показано всем больным раком желудка за исключением случаев раннего рака и осложненного течения заболевания (стенозы входного и выходного отдела желудка, кровотечение), когда оперативное вмешательство предпринимают по жизненным показаниям независимо от лапароскопических находок.

Лабораторная диагностика.

Исследование крови в раннем периоде болезни редко выявляет какие либо изменения. Анемия, как правило, развивается вторично, вследствие хронической кровопотери, снижения усвояемости пищи, а также при интоксикации.

Изменение периферической крови наиболее выражено при генерализации процесса, в частности, метастатическом поражении печени, поджелудочной железы.

В биохимических анализах крови при запущенных стадиях заболевания отмечается диспротеинемия с выраженной тенденцией к гипопротейнемии. При метастатическом поражении печени, реже – костей, может наблюдаться повышение уровня щелочной фосфатазы и уровня АЛТ, АсАТ.

При кровоточащем раке будет положительная реакция на скрытую кровь в кале. Следует помнить, что положительная реакция может быть положительной и при других болезнях ЖКТ (кровотечение из десен, геморрой и др.).

В последние годы используются опухолевые маркеры (раково-эмбрионального антигена, СА 19-9, СА 72-4, а также белки острой фазы - орозомукоид, гаптоглобулин, а1-антитрипсин). Повышение их уровня свидетельствует об увеличении «массы опухолевых клеток», характерном для генерализации процесса.

Завершающим этапом обследования является интраоперационная уточняющая диагностика. При ревизии брюшной полости, прежде всего, следует исключить диссеминацию опухоли, наличие отдаленных метастазов. Затем, следуя понятию абластичности, следует начинать ревизию с периферии, а желудок в последнюю очередь. При обнаружении дополнительных очагов опухоли, обязательным является интраоперационное морфологическое исследование. То есть принятие окончательного решения о степени распространенности процесса и хирургической тактике на основании визуального осмотра и пальпации является недопустимым.

Задачи интраоперационной диагностики:

1. Подтверждение гистологически или цитологически наличие опухоли.
2. Определить локализацию, распространенность и глубину инвазии первичной опухоли желудка.
3. Определить наличие метастазов в лимфатических узлах первого, второго и третьего лимфатического барьера.
4. Определить наличие отдаленных метастазов в органах брюшной полости и диссеминацию брюшины.
5. Определить объем и радикальность операции.

Дифференциальная диагностика рака желудка.

Рак желудка следует дифференцировать с:

- хроническим гастритом;
- полипозом;
- хронической язвой желудка;
- неэпителиальными и лимфоидными опухолями желудка;
- воспалительными и другими изменениями, симулирующими рак желудка (туберкулез, сифилис, актиномикоз, амилоидоз).

При кардиоэзофагеальном раке с дисфагией - с заболеваниями пищевода (ахалазия, рубцовое сужение и др.)

ГЛАВА V. ЛЕЧЕНИЕ

Лечебная тактика решается индивидуально в каждом конкретном случае на консилиуме врачей с обязательным участием хирурга, анестезиолога и химиотерапевта.

Наиболее распространенным методом лечения рака желудка остается хирургический. В последние годы разрабатывают принципы и методики комбинированного и комплексного лечения. Лучевую и лекарственную терапию в качестве самостоятельных методов применяют только при проти-

вопоказаниях к операции у больных с запущенным раком или тяжёлыми сопутствующими заболеваниями.

Хирургическое лечение.

При раке желудка применяют 3 основных типа радикальных операций:

1. Гастрэктомия.
2. Дистальная субтотальная резекция - удаления 4/5 и более частей желудка.
3. Проксимальная субтотальная резекция - удаление 4/5 и более частей желудка.

При прорастании опухоли в соседние структуры или в случае подозрения на метастатическое их поражение, по онкологическим соображениям необходимо выполнять комбинированные операции с частичным или полным удалением окружающих желудок органов. Комбинированные операции в ряде случаев производят по принципиальным соображениям, когда имеется подозрения на метастатическое поражение соседних органов, в частности, удаление селезёнки, резекция хвоста поджелудочной железы и т.п.

Показание к дистальной субтотальной резекции желудка является экзофитный рак нижней трети желудка, менее 2 см. По строгим показаниям эта операция допускается при небольших эндофитных или смешанной формы роста опухолях пилороантрального отдела. Операции меньшего объёма (резекция 2/3 желудка, клиновидная, трубчатая) можно выполнять по строгим показаниям у больных экзофитным раком 1 и 2 стадий.

Проксимальную субтотальную резекцию желудка чрезбрюшинным доступом выполняют только при экзофитной опухоли верхней трети желудка, не распространяющейся на розетку кардии.

Гастрэктомию выполняют при раке любой макроскопической формы роста, местно-распространённой опухоли, а также в случаях субтотального поражения желудка. При этом до формирования анастомоза необходимо проведение срочного морфологического исследования удалённого желудка, позволяющего убедиться в отсутствии опухолевой клеток по линии резекции желудка и пищевода во избежание продолженного роста опухоли.

При распространении опухоли на розетку кардии, абдоминальный или диафрагмальный сегмент пищевода следует одновременно выполнять резекцию пищевода из комбинированного левостороннего торакоабдоминального доступа. Распространение опухоли на наддиафрагмальный сегмент пищевода и выше является показанием к выполнению операции из комбинированного доступа - срединной лапаротомии и правосторонней торакотомии. Независимо от вида хирургического вмешательства, во всех

случаях обязательно соблюдение онкологических принципов радикализма: удаление большого и малого сальника, пересечение левой желудочной артерии у места её отхождения от чревного ствола.

Сегодня продолжен поиск новых хирургических подходов, позволяющих надеяться на улучшение отдалённых результатов лечения. Одним из путей решения данной проблемы является повышение онкологического радикализма и резектабельности за счёт выполнения комбинированных и расширенных оперативных вмешательств. Вместе с тем, подобные операции по сей день имеют немало противников, аргументирующих своё негативное отношение резким увеличением числа послеоперационных осложнений и летальности по сравнению со стандартными оперативными вмешательствами без улучшения отдалённых результатов лечения.

Определяя показания к выполнению расширенных операций при раке желудка, следует отметить основную ошибку, допускаемую не только хирургами, но и онкологами - расширенные лимфаденэктомии выполняют, как правило, только по онкологическим показаниям, т.е. при выявлении макроскопически изменённых регионарных лимфатических узлов. Плановое морфологическое изучение лимфатических узлов, удалённых в ходе расширенных операций, показало, что «интактные» узлы поражаются метастазами, не прорастающим капсулу лимфатического узла, в 57,1% наблюдений, причём метастазы в узлах N2-группы выявляют почти у каждого 4-го пациента.

Учитывая большое число лимфатических узлов, потенциально способных подвергнуться метастазированию, невозможно установить истинное лимфогенное распространение (символ N), а, следовательно, и стадию опухолевого процесса без максимально полного удаления и изучения всех регионарных лимфатических коллекторов, т.е. без выполнения расширенной лимфаденэктомии. В настоящее время используют классификацию лимфаденэктомии, основанную на категории D (dissection):

- D₀ - резекция с неполным удалением узлов группы N₁.
- D₁ - резекция с полным удалением узлов группы N₁.
- D₂ - резекция с полным удалением узлов группы N₁ и N₂.
- D₃ - резекция с полным удалением узлов группы N₁, N₂ и N₃.

В настоящее время лимфодиссекция в объеме D₂ является стандартной, а D₃ - расширенной.

Противопоказаниями к хирургическому лечению рака желудка является 4-я стадия заболевания, сопровождающаяся асцитом, желтухой на фоне множественным метастазов в обеих долях печени. В ряде случаев при осложненном течении резектабельных опухолей оправданы паллиативные операции, позволяющие улучшить качество жизни пациентов. При выявлении на операции отдалённых, но хирургически удалимых метастазов (в печени, в теле или хвосте поджелудочной железы) оправдано выполнение

паллиативных комбинированных вмешательств. При осложненном течении нерезектабельного рака желудка (стенозе входного или выходного отделов желудка) показаны паллиативные операции типа гастроэнтеро- или эзофагоэнтеростомии, гастростомии, еюностомии.

Комбинированное и комплексное лечение.

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения рака желудка привели ученых к поиску других методов, которые смогли бы повысить эффективность лечения. Одним из них является лучевая терапия.

Исследования последних лет, направленные на развитие и совершенствование предоперационной лучевой терапии, неоспоримо доказали целесообразность и преимущества комбинированного метода лечения, включающего данный компонент. Современная радиология располагает богатым арсеналом средств, повышающим эффективность лучевого воздействия, наиболее простым и доступным из которых является совершенствование схем облучения.

В частности в МНИОИ им. П.А. Герцена была апробирована схема динамического фракционирования дозы излучения (СДФ). При этом в первые три дня к опухоли подводятся три фракции по 4 Гр с интервалом 24 часа с целью подавления хорошо оксигенированной массы опухоли. Дальнейшее ежедневное облучение в дозе 2 Гр направлено на ингибцию постлучевой репарации сублетальных повреждений в опухоли на фоне реоксигенации в течение растянутого во времени облучения (рис. 8). Предоперационное облучение больных раком желудка в режиме СДФ в дозе 36-38 Гр позволило преодолеть радиорезистентность аденогенных опухолей желудка и получить в 40% случаев III-IV степень лучевого патоморфоза по методике Г.А. Лавниковой. Облучение в эквивалентной дозе в режиме классического фракционирования обеспечило только I-II степень лучевого патоморфоза. Основным недостатком предоперационного облучения по схеме СДФ следует считать ее продолжительность, что неоправданно отодвигает хирургический этап лечения.

Использование концентрированного облучения при лечении рака желудка, для которого характерна небольшая суммарная доза, подводимая к патологическому очагу в сжатые сроки укрупненными фракциями, позволило существенно сократить предоперационный интервал и добиться увеличения радиопоражаемости опухоли в целом.

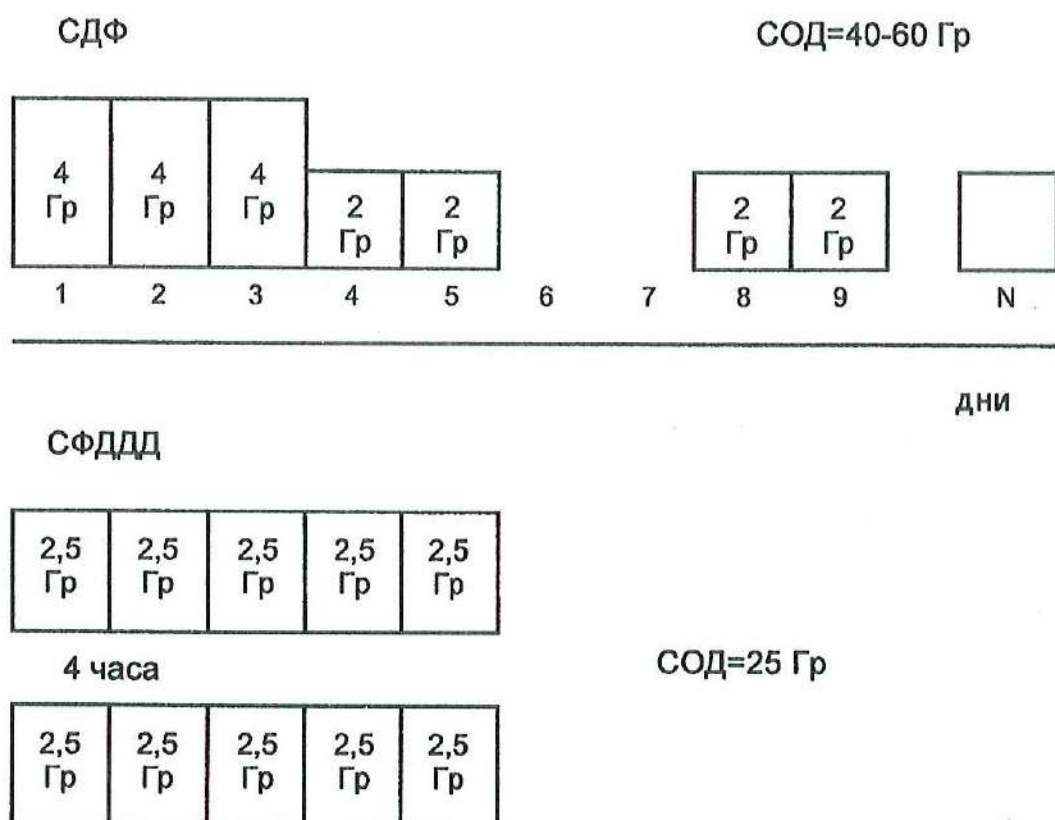


Рис. 8. Схема динамического фракционирования дозы излучения.

Наибольшее распространение получило предоперационное облучение с интенсивным концентрированным курсом (ИКК). Методические аспекты этого режима разработаны в ОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина. Исследования эффективности ИКК показали, что предоперационное облучение в течение пяти дней с суммарной очаговой дозой 20 Гр дает благоприятный эффект, увеличивая трехлетнюю выживаемость больных. Метод является экономически выгодным, поскольку длительность курса облучения и предоперационный интервал вместе составляют неделю.

Негативным моментом этой схемы фракционирования является выраженность лучевых реакций общего характера, встречающихся у 50-60% больных. Кроме того, отдаленные результаты комбинированного лечения с ИКК оказались хуже в сравнении с СДФ.

На основании детального изучения литературы, посвященной вопросам радиобиологии и результатам имеющихся работ по комбинированному лечению рака желудка с использованием предоперационной лучевой терапии, на базе Челябинского областного онкологического диспансера разработаны физико-технические обоснования режима среднего фракционирования с дневным дроблением дозы (СФДДД).

Лучевая терапия в режиме СФДДД предусматривает облучение 2 раза в день по 2,5 Гр через 4 часа 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 25 Гр с предоперационным интервалом 48 часов.

Исследования показали, что разовые дозы в 5 Грей обеспечивают гибель части опухолевых клеток и трансформацию сублетальных повреждений в летальные. Вместе с тем, крупнопольное облучение верхней половины брюшной полости укрупненными разовыми дозами сопровождается большим числом тяжелых и средних лучевых реакций.

Дневное дробление дозы на две фракции по 2,5 Гр с интервалом 4 часа позволило значительно снизить число и выраженность лучевых реакций. Обоснованием этого послужили представления о различиях в репаративных способностях нормальных и опухолевых клеток.

Радиопоражаемость при дневном дроблении дозы увеличивается за счет реализации сублетальных повреждений опухолевых клеток при повторном, через 4-6 часов, облучении. Кроме того, за этот промежуток времени происходит максимальная реоксигенация опухоли, что усиливает воздействие облучения на опухолевые клетки.

В нормальных тканях за это время происходит практически полное восстановление повреждений, вызванных действием ионизирующего излучения, поэтому снижается количество лучевых реакций.

При этом эквивалентная классическому режиму доза составила 42 Гр. Нами был выбран оптимальный предоперационный интервал продолжительностью 48-72 часа. Это решение исходило из экспериментальных и клинических наблюдений, опубликованных Р.А. Мельниковым в 1983 году.

При планировании предоперационного облучения рака желудка учитываются задачи данного метода лечения:

1. Ликвидация внутривисцеральных опухолевых диссеминатов.
2. Уничтожение микрометастазов в регионарных лимфатических узлах.
3. Снижение биопотенциала опухоли.
4. Профилактика имплантационных метастазов.

Дистанционная лучевая терапия проводится на гамма-терапевтических установках "Рокус-М", "Агат-Р", и "Луч-С" с двух встречных фигурных полей 10-14 x 12-16 см. На рисунке 9 изображены схемы полей облучения и распределение процентных глубинных доз.

В соответствии с поставленными задачами в объем облучения включается первичная опухоль с окружающими тканями на расстоянии не менее 5,0 см и зоны регионарного метастазирования (малый сальник, ворота селезенки, желудочно-поджелудочная связка и прилежащие отделы паранеральной зоны).

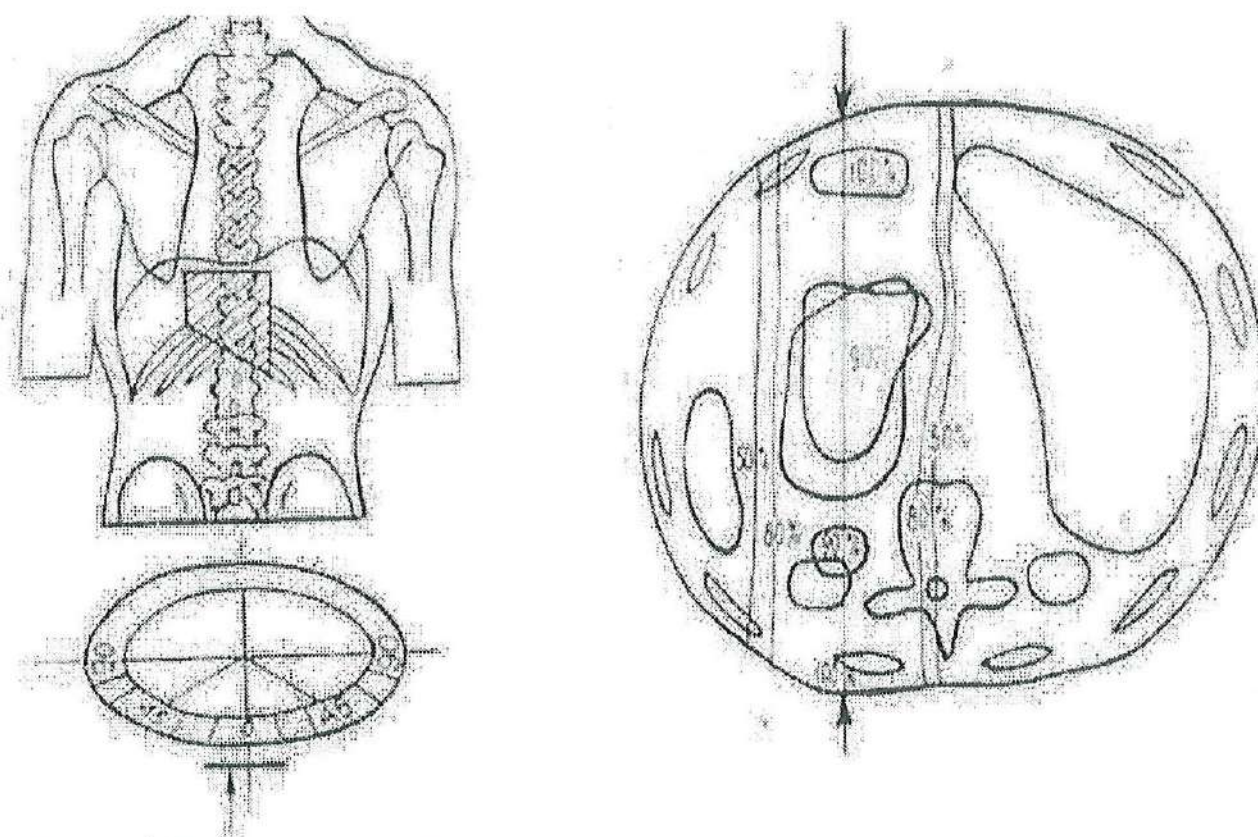


Рис. 9. Схема полей облучения и распределения процентных глубинных доз при лучевой терапии рака желудка.

Границы полей облучения соответствуют границам зон регионарного метастазирования. Верхняя граница проходит в паракардиальной области, нижняя - на уровне поджелудочной железы, правая - в области ворот печени, левая - в области ворот селезенки.

При локализации опухоли в кардиальном отделе желудка и переходе на пищевод в зону облучения включаются вышележащие отделы пищевода на расстоянии не менее 5-6 см от видимых границ опухоли, паракардиальная зона и бифуркационная зона средостения.

В объем облучения, таким образом, входит зона клинического и субклинического опухолевого распространения с целью получения максимального локального эффекта.

При предоперационной лучевой терапии безопасной и эффективной дозой наружного фракционного облучения признана величина дозы, эквивалентная 40-45 Гр. Эта доза недостаточна для полного разрушения железистых структур опухоли. Дальнейшее наращивание дозы сопряжено с повышенным риском лучевых реакций и осложнений и, в то же время, не приводит к улучшению результатов лечения. Тем не менее, в ряде публикаций сообщается о положительных результатах лучевой терапии при паллиативном лечении больных с распространенными стадиями рака желудка.

Паллиативная лучевая терапия направлена на улучшение качества и увеличения продолжительности жизни больных. Для достижения этих целей необходимо решить ряд задач:

- 1) уменьшение размеров первичной опухоли,
- 2) уменьшение размеров регионарных метастазов,
- 3) уменьшение воспалительных изменений, сопутствующих опухоли,
- 4) снижение биологического потенциала опухолевых клеток для предупреждения их диссеминации.

Лучевая терапия с нетрадиционным фракционированием и суммарной дозой, эквивалентной 42-44 Гр, позволяет наиболее оптимально реализовать цели предоперационного облучения, а при невозможности выполнения радикального вмешательства - эффективно решить задачи паллиативного лечения.

Химиотерапия.

Эффективность монокимиотерапии такими препаратами, как 5-фторурацил, фторафур, доксорубин, эпирубин, митомицин-С, кармустин не превышает 15-20 %, полной регрессии опухоли практически не наблюдается, а длительность частичных ремиссий не превышает 4-5 месяцев.

В последние 10 лет достигнуты определенные успехи в лечении диссеминированного рака желудка, что связано с применением комбинированной химиотерапии.

Эффективность наиболее активных лекарственных комбинаций достигает 40-50 %, включая 10-15 % полных ремиссий. Медиана выживаемости при этом увеличилась до 9-11 месяцев.

Интенсивно развивается неоадьювантная химиотерапия, роль адьювантной химиотерапии после радикальных операций остается на сегодняшний день неясной.

Монокимиотерапия.

1. Фторурацил 500-600 мг/м² внутривенно ежедневно или через день. На курс лечения до 5 г. Повторный курс через 4-6 недель.
2. Фторафур 800-1000 мг/м² внутрь ежедневно. Рекомендуется прием суточной дозы в 2 приема. На курс лечения - 25-30 г. Повторный курс через 4 недели.
3. Кампто - 350 мг/м² 1 часовая внутривенная инфузия. Повторный курс каждые 3 недели.

Полихимиотерапия.

1. EAP:

Доксорубин 20 мг/м² внутривенно в 1 и 7 дни.
Цисплатин 40 мг/м² внутривенно капельно во 2 и 8 дни.
Этопозид 120 мг/м² внутривенно капельно 4, 5, 6 дни.
Повторные курсы через 4 недели.

2. FAP:

Цисплатин 20 мг/м² внутривенно капельно с 1 по 5 дни.
Фторурацил 300 мг/м² внутривенно с 1 по 5 дни.
Доксорубин 50 мг/м² внутривенно в 1 день.
Повторные курсы каждые 4 недели.

3. MEP:

Митомицин-С 10 мг/м² внутривенно 1 день.
Этопозид 60 мг/м² внутривенно капельно 3, 4, 5 дни.
Цисплатин 60 мг/м² внутривенно капельно в 1 день.
Повторные курсы через 4 недели.

4. 5-Фторурацил 425 мг/м² внутривенно с 1 по 5 дни.
Лейковорин 200 мг/м² внутривенно с 1 по 5 дни.
Повторные курсы каждые 4 недели.

5. Таксол 175 мг/м² 3 часовая внутривенная инфузия, в 1 день.
5-Фторурацил 1,5г/м² 24 часовая внутривенная инфузия, во 2 день.
Повторные курсы каждые 3 недели.

ГЛАВА VI. ПРОГНОЗ

Отдаленные результаты лечения больных раком желудка зависят от целого ряда факторов, которые можно разделить на клинико-морфологические и хирургические. В первую очередь 5-летнюю выживаемость определяет стадия опухолевого поражения.

Результаты лечения больных раком желудка значительно отличаются в различных странах мира, что объясняется особенностями разных хирургических школ и преимущественной приверженностью чисто хирургическому или комплексному методу лечения.

Так, если 5-летняя выживаемость, по данным большинства японских авторов, составляет 98 % при I стадии заболевания, 85 % - при II и 52 % - при III стадии, то в Англии эти показатели соответственно составляют 70, 30 и 7 %.

Факторы прогноза: локализация, диаметр опухоли, TNM, вовлечение серозной оболочки, гистологический тип опухоли и количество метастазов в лимфатических узлах.

Проведение мультивариантного анализа степени влияния прогностических факторов на отдалённые результаты лечения установило, что из всех вышеперечисленных факторов только локализация опухоли и степень поражения лимфатических узлов метастазами в наибольшей степени определяют 5-летнюю выживаемость пациентов. Если при отсутствии метастазов в лимфатических узлах общая 5-летняя выживаемость в целом составляет 75 %, то метастатическое поражение юкстаопухолевых лимфатических узлов снижает 5-летнюю выживаемость до 28 %, а отдаленных - до 7 %.

Из хирургических факторов на отдаленные результаты лечения достоверно влияют наличие опухолевых клеток по краю резекции органа и неадекватный объем лимфаденэктомии. При наличии клеток рака в проксимальном или дистальном краях резекции медиана выживаемости больных снижается до 9,5 месяцев по сравнению с 36 месяцами в случае отсутствия таковых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Дарьяловой С.Л. Руководство по онкологии. М.: Медицина, 2008. 840 с.
2. Колосов А.Е., Захарьян А.Г. Рецидивы злокачественных опухолей и прогноз для больных. Киров, 1995. 448 с.
3. Справочник по онкологии / Под ред. Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной. М.: КАППА, 1996. 624 с.
4. Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. М.: Практическая медицина, 2000. 704 с.
5. Петерсон Б.Е. Рак проксимального отдела желудка. М.: Медицина, 1972. 215 с.
6. Лучевая диагностика и лучевая терапия: учеб. пособие для студентов вузов, врачей-интернов и клинических ординаторов / А.В. Важенин [и др.]. Челябинск, 2000. С. 276-286.
7. Важенин А.В. Очерки радиационной онкологии. Челябинск, 1998. С. 29-36.
8. Важенин А.В. Лучевая терапия в комбинированном и паллиативном лечении рака желудка. Челябинск, 2000. 132 с.
9. Черенков В.Г. Клиническая онкология. М., 1999. С. 134-139.

*Расулов Родион Исмагилович
Дворниченко Виктория Владимировна
Миронов Павел Владимирович
Шелехов Алексей Владимирович
Батороев Юрий Клементьевич*

Рак желудка

Пособие для врачей

Сдано в набор 16.09.09. Подписано в печать 21.09.09.
Формат 60x84 1/16. Гарнитура Arial. Печать трафаретная.
Бумага SvetoCopi. Усл. п. л. 2,5. Уч.-изд. л. 1,8. Тираж 100. Заказ 1/147.

Отпечатано в РИО ИГИУВа.
664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, к. 302. Тел. 46-69-26
E-mail: igiuvpress@yandex.ru