



В.И. Стариков, А.Н. Белый,
К.В. Баранников

Харьковский национальный
медицинский университет

© Коллектив авторов

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА

Резюме. В обзоре приведены данные по заболеваемости раком желудка, диагностике и летальности. Обсуждаются подходы к лечению раннего рака желудка, в том числе, слизистая и подслизистая эндоскопическая резекция опухоли.

Ключевые слова: рак желудка, эндоскопическая резекция.

В течение многих лет рак желудка (РЖ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности населения. Еще 20 лет назад РЖ занимал первое место, однако в последние годы он переместился на третье место, уступив раку лёгкого у мужчин и раку молочной железы у женщин. Ежегодно в мире регистрируется около 800 тысяч новых случаев РЖ и более 600 тысяч смертей от этого заболевания. Странами «лидерами» являются Япония, Россия, Чили, Китай (40 % всех заболевших) [11]. Самая высокая в мире заболеваемость РЖ наблюдается в Японии (среди мужчин – 100 заболевших на 100 тыс., у женщин – 41 на 100 тыс.), где он является основной причиной смерти среди всех злокачественных заболеваний. В тоже время у 50 % больных выявляют ранние раки, что является заслугой национального здравоохранения Японии [10, 20].

Странами с низкой заболеваемостью являются США, Австралия, Новая Зеландия. В США за последние 50 лет частота возникновения РЖ снизилась более чем в 3 раза: от 33 на 100 тыс. населения в 1935 году до 9 на 100 тыс. населения в 2000 году. Статистический анализ показывает, что за 30 лет в европейских странах заболеваемость РЖ и, соответственно, смертность уменьшились почти вдвое [24].

В Украине заболеваемость РЖ составляет 24 на 100 тыс. жителей, это более 10900 тыс. заболевших ежегодно [2].

Лечение РЖ остается острой проблемой медицинской науки и практики. Пятилетняя выживаемость больных РЖ низка и варьирует от 5 до 39,4% [1]. В 60-70% случаев после так называемых радикальных операций в течение первого года наступает генерализация опухолевого процесса. Это связано с тем, что у 3-х из 4-х впервые выявленных больных заболевание регистрируется в III–IV стадии. В тоже время хирургический метод остается ведущим в лечении больных РЖ и ему присуще большое количество нерешенных задач. Особенно это касается вопроса лечения раннего РЖ.

Рак желудка может рассматриваться как ранний и распространенный. Определение раннего рака желудка (early gastric cancer) дано

в 1962 году Японским Обществом Гастроэнтерологической Эндоскопии. Ранним раком названа опухоль, ограниченная слизистой оболочкой или подслизистым слоем, (вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов в регионарные лимфоузлы. Опухоль проникающая в мышечный слой стенки и глубже называется распространенной (advanced – «распространенный, продвинутый», если при этом нет отдаленных метастазов M1, рак обозначается как местно-распространенный (locally advanced), если они есть, это – дистантно-распространенный рак. В зависимости от глубины инвазии ранний рак разделяют на внутрислизистый (mucosal – m) и подслизистый (submucosal – sm) [16].

Опухоль, ограниченная базальной мембраной слизистой оболочки, определяется Международным Противораковым Союзом как *carcinoma in situ* [TNM Atlas, 1997]. Следует отметить, что Японская Ассоциация Изучения Рака Желудка термин *carcinoma in situ* не использует, разделяя ранние раки только на внутрислизистый (m) и подслизистый (sm). Причем подслизистый тип разделен в классификации JRS GC на 2 субкатегории: sm1 – инвазия менее 0,5 мм и sm2 – инвазия 0,5 мм и глубже (Japanese Gastric Cancer Association, 1998) [15]. Такая детализация глубины инвазии имеет значение в оценке вероятности развития метастазов и выборе метода лечения. Исследователи из Московского онкологического института им. П.А. Герцена не используют термин «ранний рак» применительно к опухолям желудка и называют его «начальным раком». Это мотивируется тем, что при раннем раке, как определено выше, могут возникать метастазы в отдаленные лимфоузлы, и ранний рак не всегда означает I стадию опухоли.

Для обозначения макроскопических форм ранних раков желудка используется классификация Японского Общества (рис.). Ранний РЖ представлен в данной классификации тремя основными типами: I – возвышающийся тип, II – поверхностный тип, который может быть поверхностным приподнятым (II a), плоским (II b) и вдавленным (II c), III – изъязвленный тип. Существуют также смешанные варианты: например, IIa+ IIc, IIc + III.

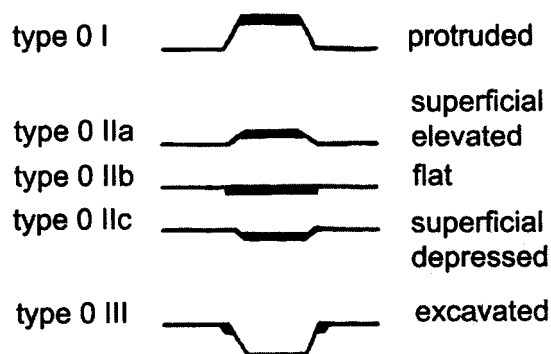


Рис. Макроскопические формы раннего рака желудка по классификации Японского общества гастроэнтерологической эндоскопии

Большинство разновидностей рака желудка претерпевают циклический процесс изъязвления и заживления. Изъязвление опухоли обусловлено потерей раковых клеток вследствие иммунных реакций («первичная» гибель — феномен регрессии опухоли) и в связи с пептической агрессией («вторичная» гибель). В некоторых случаях это может даже привести к полному спонтанному излечению. Время удвоения рака желудка варьирует от 2 до 9,5 лет, и некоторые опухоли остаются на ранней стадии без лечения в течение многих лет [23].

Диагностика раннего РЖ сложна, так как в большинстве случаев отсутствует клиника заболевания. Лучевые и инструментальные методы исследования не всегда позволяют диагностировать рак. Некоторые авторы при раннем РЖ вообще не считают правомочным требовать от рентгенолога установления диагноза.

Диагностика раннего инфильтративного рака области свода желудка представляет наибольшие трудности даже для опытного рентгенолога и эндоскописта. Клинические симптомы присоединяются поздно, когда опухоль достигает больших размеров.

В настоящее время основным методом лечения РЖ, в том числе раннего, остаётся хирургический. Длительное время концепция стандартных радикальных резекций и гастрэктомий с Д2 — лимфодиссекцией, предложенная японскими онкологами, считались золотым стандартом лечения. Современные концепции предусматривают переход к органосохраняющим операциям, обеспечивающим высокое качество жизни [4]. Естественно, возникает вопрос, остаётся ли в силе тезис Н.Н. Петрова: «Малый рак — большая операция»? Основная трудность в выработке рациональной хирургической тактики для каждого больного состоит в том, что в настоящее время нет метода точного определения распространённости опухоли как по желудку, так и по лимфатическим путям. Не всегда метастазы отсутствуют при

локализации опухоли только в пределах слизистой оболочки.

Эндоскопические вмешательства при раннем РЖ предполагают резекцию слизистой и резекцию с диссекцией подслизистого слоя [11]. Достоинством эндоскопических методик является минимальная травма и высокое качество жизни; недостатком — необходимость строгого отбора случаев с минимальным риском лимфогенного метастазирования. Одним из главных условий успеха эндоскопической резекции является ограничение глубины опухолевой инвазии слизистой оболочкой желудка [11, 18]. В Японии эндоскопическая резекция слизистой рекомендована при внутрислизистых высокодифференцированных опухолях менее 2,0 см в диаметре.

Выделяют стандартные и расширенные показания к эндоскопической резекции слизистой. К первым относят ранний рак желудка, отвечающий следующим критериям: внутрислизистая инвазия; высокая степень дифференцировки; размер опухоли менее 2,0 см для типа I-II a и менее 1,0 см для типа IIc; отсутствие изъязвлений и рубцовых изменений. Расширение показаний возможно для больных с высоким операционно-анестезиологическим риском или отказавшихся от хирургического лечения [5]. К расширенным показаниям также относятся: наличие опухоли внутри слизистого слоя без рубцовых изменений независимо от размеров и опухоли до 3,0 см с наличием рубцовых изменений; опухоли с инфильтрацией подслизистого слоя до 3,0 см [7].

Обязательным критерием радикальности эндоскопического вмешательства является полнота резекции. Следует отметить, что даже при соблюдении всех показаний к эндоскопической резекции слизистой частота неполных (нерадикальных) резекций выше, чем после традиционных операций.

Эндоскопическая резекция в пределах слизистой оболочки (Endoscopic mucosal resection) (EMR) делится на 2 группы: с и без использования насоса. К первым относятся техника «внедрить и отсечь» техника «полостной биопсии» и «резекция простой петлей» с использованием мононити из нержавеющей стальной проволоки. По сути, пораженный участок слизистой «поднимается» над остальным уровнем с или без предварительного введения физиологического раствора до резекции. Последнее включает в себя вакуум шапку-помощь [14].

Несмотря на то, что EMR технически легка для выполнения, и имеет низкий риск перфорации (<1%), она ограничена тем, что целевая резекция возможна только при поражении менее 1,5-2 см. Для больших повреждений выполняют резекцию по частям, что не позволяет точно гистологически оценить верти-



кальную глубину и боковые края, и, предрасполагает к местным рецидивам, которые по данным различных авторов встречаются от 3,5 до 36,5 % [19].

Эндоскопическая подслизистая диссекция (Endoscopic submucosal dissection ESD) впервые успешно выполнена в Японии для лечения РЖ. В последние годы она была оценена опытными эндоскопистами как идеальный метод эндоскопической резекции. С помощью ESD можно целиком резецировать довольно большие поражения, и это особенно полезно, если размер образования больше, чем 1,5 см и подозревается подслизистая инфильтрация или наличие фиброза после заживления язвы. После резекции опухоли единым блоком, легче точно оценить глубину инвазии и боковые края резекции гистологически. Однако ESD требует больше времени, чем EMR, связана с высоким риском кровотечения и перфорации и технически сложнее. ESD выполняется с помощью стандартного одноканального гастроскопа с множеством специальных эндоскопических ножей. Используется сочетание ножа-иглы и ножа с изолированным наконечником (IT-2). (Olympus, Япония). Края поражения сначала размечаются путем распыления 0,2 % раствора индигокармина. Периферия поражения отмечается с использованием стандартного ножа-иглы с принудительным 20W током коагуляции (ICC200, ERBE, Тюбинген, Германия). Физраствор смешивают с адреналином (1:100) и индигокармином и вводят в подслизистый слой, что окрашивает его в голубой цвет. Затем выполняется небольшой разрез стандартным ножом-иглой с током 80W (ICC200, ERBE, Тюбинген, Германия), так чтобы кончик IT-2 ножа мог быть вставлен в подслизистый слой. После этого выполняется циркулярный разрез по разметке с помощью IT-2 ножа с током 80W в ENDO-CUT режиме. Керамический шарик на кончике IT-2 ножа защищает от перфорации мышечного слоя. После завершения циркулярного разреза повторяют подслизистое введение физраствора с адреналином (1:100) и индигокармином для лучшей сепарации слоев, и с помощью IT-2 ножа боковыми движениями отсекают препарат. Важно рассекать подслизистый слой боковыми движениями по касательной с ним, чтобы избежать перфорации. И, наконец, удаленный препарат извлекают с помощью щипцов. На удаленном образце затем до фиксации формалином маркируют оральный и анальный полюса. Разделка образца проводится на каждые 2 мм. Патологоанатомическое исследование удаленных образцов должно включать макроскопический внешний вид, размер, гистологический тип и степень опухолевой инвазии. Наличие язвы и лимфоваскулярной инвазии, а также статус края ре-

зекции должны быть представлены в деталях. Если все необходимые требования выполнены, процедура считается лечебной [17, 22].

К осложнениям ESD относится длительное кровотечение и является наиболее частым встречающимся. Его частота достигает 7 % [13]. Перед ESD антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия должна быть прекращена. Немедленное кровотечение является неотъемлемой частью процедуры и находится под контролем эндоскопического гемостаза в течение ESD. Видимые сосуды необходимо коагулировать до рассечения, чтобы свести к минимуму кровотечение. Риск кровотечения может быть уменьшен с помощью ингибиторов протонной помпы и профилактической эндоскопической коагуляции всех сосудов после ESD [21]. Перфорация является редкостью при EMR (<1 %), но может произойти примерно в 4% всех случаев при ESD [8]. В большинстве случаев выполняется эндоскопическое ушивание дефекта без хирургического вмешательства, и пациенты могут даже начинать есть на следующий день. При анализе 2460 случаев эндоскопической резекции в Национальном онкологическом центре Токио, в период 1987-2004 гг, перфорация желудка произошла в 121 (4,9 %) случаях. Первым четверым пациентам была сделана операция. С накоплением опыта последующим пациентам было выполнено эндоклипирование перфорированных дефектов, что было успешным у 115 (98,3 %) пациентов [6]. При выявлении опухоли с низкой дифференцировкой клеток или её распространении за пределы подслизистого слоя может быть рекомендовано традиционное хирургическое лечение.

Таким образом, EMR и ESD при раннем раке желудка могут применяться как самостоятельный метод лечения, так и вид расширенной биопсии в сложных для морфологов случаях дифференциальной диагностики. Кроме этого указанные операции оправданы при высоком операционном риске, у больных преклонного возраста, при отказе от операции.

К факторам ограничивающим применение эндоскопической резекции следует отнести трудности установления истинной стадии процесса, несовпадение макроскопических и гистологических границ опухоли, мультицентрическое её расположение, риск развития рецидива опухоли.

В таких случаях операцией выбора при раке антрального отдела желудка является дистальная резекция, при локализации опухоли в теле желудка радикальная дистальная резекция может быть выполнена только при отдалении проксимальной линии резекции более чем на 2,0 см от опухоли. При раннем раке прокси-



мального отдела желудка результаты проксимальной резекции и гастрэктомий равноценны. При мультицентричном раннем раке с локализацией опухолевых очагов в антральном отделе желудка операцией выбора является дистальная резекция, при локализации в теле и других отделах желудка — гастрэктомия [3].

Выполнение D₂ лимфодиссекции у больных ранним раком желудка с наличием лимфогенных метастазов достоверно снижает частоту рецидивов и улучшает выживаемость. Пока-

занием к D₂-лимфодиссекции являются опухоли, обладающие высоким риском лимфогенного метастазирования. D₁-лимфодиссекция является достаточной у больных ранним раком желудка, локализованным в пределах слизистой оболочки, размером менее 4,0 см, при высокодифференцированных опухолях, без метастазов в лимфоузлах. D₁-лимфодиссекция также допустима при опухолях размером менее 1,0 см с инфильтрацией подслизистого слоя [9, 12].

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондарь Г.В. Результаты хирургического лечения рака желудка/ Г.В. Бондарь // Клинич. хирургия. — 1997. — № 9— 10. — С. 62— 64.
2. Федоренко З.П. Рак в Україні 2009 — 2010 / З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак // Бюлетень національного канцер — реєстру України. Київ. — 2012. — №12. С. 37.
3. Черноусов А.Ф. Хирургия рака желудка / А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов, Ф.А. Черноусов // М:ИздАТ. — 2004. — 560 с.
4. Черноусов Ф.А. Радикальное хирургическое лечение раннего рака желудка / Ф.А. Черноусов, М.И. Селиванова // Хирургия им. Н.И. Пирогова. — 2004. — №7. — С. 4-8.
5. Чернявский А.А. Ранний рак (in situ) желудка и его хирургическое лечение/ А. А. Чернявский, Е.А. Шарандов // Анналы хирургии.— 2006. — №6. — С. 59-64.
6. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer / J. Oda, D. Saito, M. Tada et al. // Gastric Cancer. — 2006. — Vol. 9. — P. 262— 270.
7. Ang T. L. Diagnosis and endoscopic resection of early gastric Cancer/ T.L. Ang, J. L. Khorc, T. Gotoda // Singapore Med. J. — 2010. — Vol. 51 (2). — P. 93— 100.
8. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery (with video) / S. Minami, T. Gotoda, H. Ono et al. // Gastrointest.Endosc. — 2006. — Vol.63. — P. 596 — 601.
9. Degiuly M. Survival of early gastric cancer in a specialized European Center. Which lymphadenectomy is necessary?/ M. Degiuly, F. Carlo// World J. Surg. — 2006. — Vol. 30. — P. 2193— 2203.
10. Detection of early gastric cancer: misunderstanding the role of mass screening/ H.Suzuki, T. Gotoda, M. Sasako et al. // Gastric Cancer. — 2006.— Vol. 9. — P. 315— 319.
11. Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach and colon mucosal lesions/ H. Inoue, K. Takeshita, H.Hori et al.// Gastrointest Endosc. — 1993. Vol. 39. — P.58— 62.
12. For the French Association for Surgical Research. Appropriate gastric resection with lymph node dissection for early gastric cancer / F. Borie, N. Plaisanr, B. Millat et al.// Ann. of Surg. Oncol. 2004. — Vol. 11(5). — P. 512-517.
13. Global cancer statistics, 2002/D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay et al.// CA Cancer J. Clin. — 2005.- Vol. 55. — P. 74-108.
14. Gotoda T. Endoscopic resection of easily gastric cancer / T. Gotoda// Gastric Cancer. — 2007. — Vol.10. — P.1-10.
15. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition// Gastric Cancer. — 2011. — Vol.14. — P.101-112.
16. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The General Rules for the Gastric cancer Study in Surgery and Pathology// Japanese J.Surg. — 1981. — Vol.11 (2). — P. 127— 139.
17. Jeon S.R. Optical biopsies by confocal endomicroscopy prevent additive endoscopic biopsies before endoscopic submucosal dissection in gastric epithelial neoplasias: a prospective, comparative study / S.R. Jeon, W Y. Cho, S. Y. Jin // Gastrointest Endosc. — 2011. — Vol.74. — P. 772 — 778.
18. Lee H. J. Clinicopathological analysis recurrence of early gastric cancer/ H. J.Lee, Y.H. Kim, W.H.Kim// Jpn. J. Clin. Oncol. — 2003. Vol. — 33(5). — P.209— 214.
19. Long term outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer /N. Uedo, H. Lishit, M. Tatsuta et al. // Gastric Cancer. — 2006. — Vol. 9. — P. 88—92.
20. Ono H. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. / H. Ono// Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 225-229.
21. Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection — an analysis of risk factors / K. Takizava, I. Oda, T. Gotoba et. al.// Endoscopy. — 2008. — Vol.40. — P. 179 — 183.
22. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal of early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis / Y.M. Park, E. Cho, H.Y. Kang et al.// Surg.Endosc. — 2011. — Vol.25(8). — P. 2666 — 2677.
23. Tsukuma H. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study/ H. Tsukuma// Gut. — 2000. — Vol. 47. — P. 618— 621.
24. Viana R.Z. Gastric Cancer epidemiology. European and national Experience/ R.Z. Viana //3 international gastric cancer congress, Seoul, Korea, 27—30. Aril 1999. — P. 43— 50.



СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО
ЛІКУВАННЯ РАНЬОГО
РАКУ ШЛУНКА

*V.I. Starikov, O.M. Biliy,
K.V. Barannikov*

Резюме. В огляді наведено дані про захворюваності на рак шлунка, його діагностики та летальності. Обговорюються підходи до лікування раннього раку шлунка, в тому числі, слизова і підслизова ендоскопічна резекція пухлини.

Ключевые слова: *рак шлунка, ендоскопічна резекція.*

MODERN APPROACHES
TO TREATMENT OF EARLY
GASTRIC CANCER

*V.I. Starikov, A.N. Belyi,
K.V. Barannikov*

Summary. Data about incidence, diagnosis and mortality of early gastric T are given in this review. Approaches to treatment of early cancer including mucosa and sub mucous endoscopic resection of tumor are discussed.

Key words: *early gastric cancer, endoscopic resection.*