

ГЛАВА 8 РАК ЖЕЛУДКА (С16)

Наилучшие успехи отмечены при хирургическом лечении раннего рака желудка, когда опухоль ограничена слизистой и подслизистой слоями стенки желудка. Так, 5-летняя выживаемость составляет при поражении слизистой оболочки 85-92%, подслизистой — 68-78%.

К наиболее прогностически неблагоприятным факторам большинство авторов относят прорастание опухолью всей стенки желудка, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, локализацию в проксимальном отделе желудка, инфильтративный тип роста и др.

Так, при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов 5-летняя выживаемость составляет 34-62%, а при их наличии — 8-36%; при прорастании опухолью серозной оболочки — 10-39%; при локализации опухоли в дистальных отделах желудка — 39-61%, в проксимальном — 23-42%, а при тотальном поражении — 15%.

В целом, после потенциально радикальных операций у 16-80% больных развиваются изолированные рецидивы или рецидивы в сочетании с отдаленными метастазами. По данным клинико-инструментального исследования, местно-регионарные рецидивы диагностируются у 16-25% больных, по данным повторных оперативных вмешательств — у 5-54%, по секционным находкам — до 68-80%.

В последние десять лет в Республике Беларусь наблюдалось постепенное снижение ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком желудка с 3577 в 2001 году до 3147 в 2010 г. (в 1,1 раза).

Из вновь заболевших раком этой локализации в 2010 году, **1804** случая было зарегистрировано **среди мужчин и 1343 — среди женщин.** У 474 больных раком желудка (15,1%) установлена I стадия заболевания, у 757(24,1%) – II, у 806 (25,6%) – III стадия, у 957 (30,4%) – IV стадия заболевания.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком желудка для всего населения республики составил $32,6^{0/0000}$, для мужчин – $40,0^{0/0000}$, для женщин – $26,0^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости — $19,0^{0/0000}$, $29,7^{0/0000}$, $12,4^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 12 369 больных раком желудка (6 510 мужчин и 5 859 женщин). Болезненность в целом по республике составила $128,0^{0/0000}$, $144,4^{0/0000}$ — у мужчин и $113,6^{0/0000}$ — у женщин.

В 2010 году умерло 2233 больных раком желудка (1307 мужчин и 926 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $23,1^{0/0000}$, $29,0^{0/0000}$ — у мужчин и $18,0^{0/0000}$ — у женщин, а стандартизованный — $13,5^{0/0000}$, $21,5^{0/0000}$, $8,5^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 50,7%, у мужчин — 51,6%, у женщин — 49,3%.

Соотношение смертности и заболеваемости раком желудка выглядело следующим образом: 0,71 – среди всего населения, 0,72 – у мужчин, 0,69 – у женщин.

83. Международная гистологическая классификация рака желудка.

Аденокарцинома

кишечный тип

диффузный тип

Папиллярная аденокарцинома

Тубулярная аденокарцинома

Муцинозная аденокарцинома

Перстневидно-клеточный рак

Аденоплоскоклеточный рак

Плоскоклеточный рак

Мелкоклеточный рак

Недифференцированный рак

Другие формы рака

83.1. Макроскопическая классификация рака желудка по Borrmann

1 тип – грибовидный или полиповидный

2 тип – язвенный с четко очерченными краями

3 тип – язвенно-инфильтративный

4 тип – диффузно-инфильтративный (Linitis plastica)

5 тип – неклассифицируемые опухоли

83.2. Макроскопические типы раннего рака желудка

I тип – возвышенный (высота опухоли больше толщины слизистой оболочки)

II тип – поверхностный

IIa – приподнятый

IIb – плоский

IIc – углубленный

III тип – изъязвленный (язвенный дефект слизистой оболочки)

84. Классификация TNM (7-е издание, 2009 г.)

84.1. Правила классификации

Классификация применима только для рака желудка. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Опухоль, эпипентр которой находится в 5см от кардиоэзофагеального перехода и распространяется также на пищевод, классифицируется согласно классификации рака пищевода. Все другие опухоли с эпипентром в желудке, расположенном на расстоянии больше 5см от пищеводно-желудочного соединения, или те, что расположены в пределах 5см от пищеводно-желудочного соединения, без распространения на пищевод, классифицируются как рак желудка.

84.2. Процедурами оценки категорий T, N и M являются:

Категории T	Физикальное обследование, методы визуализации, эндоскопия и/или интраоперационное исследование
Категории N	Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование
Категории M	Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование

84.3. Анатомические части

Дно (C16.1), Тело (C16.2), Антральный (C16.3) и пилорический (C16.4) отделы

84.4. Регионарные лимфатические узлы (рисунок 2)

Регионарными лимфоузлами для рака желудка являются перигастральные узлы, расположенные вдоль малой (1, 3, 5) или большой (2, 4а, 4б, 6) кривизны, вдоль левой желудочной (7), общей печеночной (8), селезеночной (10, 11) и чревной (9) артерий, а также гепатодуоденальные узлы (12).

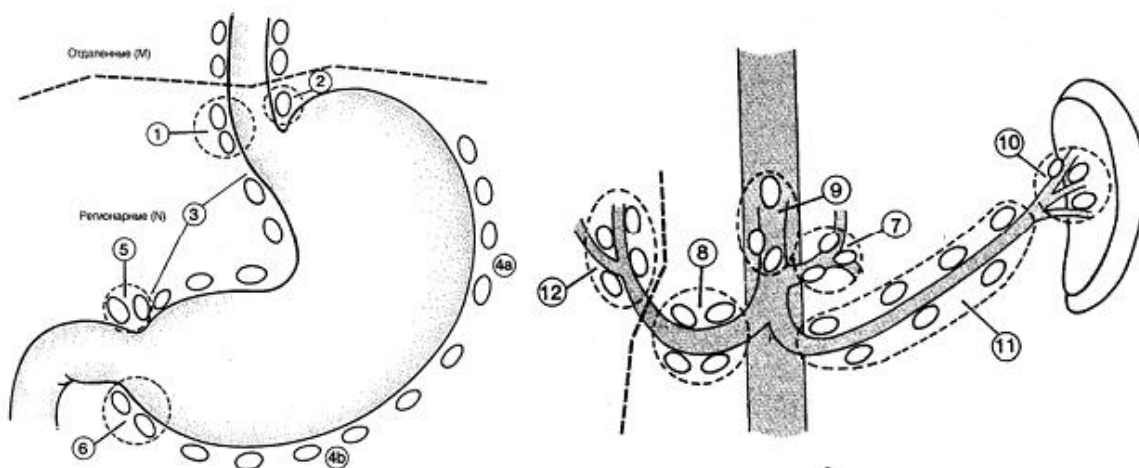


Рисунок 2. Регионарные лимфатические узлы

Поражение других внутрибрюшинных лимфоузлов, таких как ретропанкреатических и парааортальных, классифицируется как отдаленные метастазы.

84.4. Клиническая классификация TNM

84.4.1. T – первичная опухоль

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – карцинома in situ: внутриэпителиальная опухоль без инвазии собственной пластинки слизистой оболочки, дисплазия высокой степени

T1 – опухоль поражает собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой

T1a – опухоль поражает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки

T1b – опухоль поражает подслизистый слой

T2 – опухоль поражает мышечную оболочку

T3 – опухоль поражает субсерозный слой
T4 – опухоль перфорирует серозную оболочку или поражает прилегающие структуры^{1,2,3}

T4a – опухоль прорастает серозную оболочку

T4b – опухоль распространяется на соседние структуры^{1,2,3}

Примечания:

¹ соседними структурами желудка являются селезёнка, поперечно-ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка забрюшинное пространство.

² внутривентрикулярное распространение на двенадцатиперстную кишку или пищевод классифицируется по глубине наибольшей инвазии в любую из этих областей, включая желудок.

³ опухоль, проникающая в желудочно-ободочную или желудочно-печеночную связки, либо большой или малый сальник без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры, классифицируется как T3.

84.4.2. N – регионарные узлы

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – метастазы в 1-2 регионарных лимфоузлах

N2 – метастазы в 3-6 регионарных лимфоузлах

N3 – метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах

N3a – метастазы в 7-15 регионарных лимфоузлах

N3b – метастазы в 16 или более регионарных лимфоузлах

84.4.3. M – отдаленные метастазы

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Отдаленные метастазы включают диссеминацию по брюшине и диссеминаты в большом сальнике, подтвержденные цитологически, и не рассматриваются как распространение опухоли на прилегающие структуры.

84.4.4. Патогистологическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 16 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 16 – случай классифицируется как pN0 (независимо от общего количества, удаленного и исследованного)

84.4.5. Гистопатологическая дифференцировка G

GX – степень дифференцировки не может быть оценена

G1 – высокая степень дифференцировки

G2 – средняя степень дифференцировки

G3 – низкая степень дифференцировки

G4 – недифференцированный рак
84.4.6. Группировка по стадиям (таблица 22)

Таблица 22

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Стадия IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Стадия IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Стадия IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любой N	M1

84.4.7. Резюме (таблица 23).

Таблица 23

T1	Собственная оболочка (T1a), подслизистый слой (T1b)
T2	Собственная мышца
T3	Субсероза
T4a	Перфорирует серозу
T4b	Прилегающие структуры
N1	1-2 узла
N2	3-6 узлов
N3a	7-15 узлов
N4b	16 и более узлов

85. Диагностические мероприятия.

План обследования включает клинический **осмотр**, пальцевое **исследование прямой кишки**, стандартные **лабораторные тесты** (группа крови, резус-фактор, серореакция на сифилис, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, электролиты - К, Na, Са, Cl)), коагулограмма **по показаниям**, **функциональные тесты**,

сочетание которых определяется выраженностью сопутствующей патологии (ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография, ультразвуковая доплерография сосудов и т.д.), а также консультация узких специалистов.

Фиброгастроскопия с множественной биопсией из опухоли и морфологическим исследованием биопсийного материала.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и надключичных зон (при подозрении на метастатическое поражение).

Рентгенологическое исследование желудка.

Рентгенологическое исследование легких. При подозрении на распространенный опухолевый процесс выполняется **КТ** грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) с целью определения глубины инвазии, проксимальных и дистальных границ опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов. Наибольшее значение ЭУЗИ имеет при раннем раке желудка.

Лапароскопия показана для исключения диссеминации по брюшине. Обязательный элемент – цитологическое исследование промывных вод брюшной полости.

По показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, сцинтиграфия костей скелета, пункция патологических образований под контролем УЗИ с последующим морфологическим исследованием.

86. Общие принципы лечения.

Алгоритм лечения больных раком желудка (таблица 24)

Таблица 24

ранний рак Tis, T1a		местно-распространенный рак, M0		генерализованный рак IV, M1
cTis, T1a	cT1b	cT2-4N0,+		↓
↓	↓	↓		
операция, D1	операция, D2	операция, D2		Паллиативные хирургические вмешательства
ЭРС		↓		↓
↓	↓	наблюдение		ХТ

Показанием к хирургическому лечению рака желудка является установление диагноза операбельного рака желудка при отсутствии противопоказаний к операции.

Эндоскопическое лечение раннего рака желудка. Показания к эндоскопической резекции слизистой желудка являются:

T is, T1A

размер опухоли до 2 см (I-IIa,b), до 1 см (IIc).

дифференцировка опухоли G1-2.

86.1. Основным методом лечения резектабельного рака желудка является хирургический.

Основными радикальными операциями при раке желудка являются субтотальная дистальная, субтотальная проксимальная резекция желудка, гастрэктомия.

Выбор объема оперативного вмешательства определяется локализацией опухоли, макроскопическим типом, а также гистологическим строением.

Главное условие радикальности операции заключается в удалении единым блоком пораженного опухолью желудка или соответствующей его части и регионарных лимфоузлов с окружающей их клетчаткой.

Объем лимфодиссекции: D2 – удаление лимфоузлов № 1-12 с клетчаточными пространствами гепатодуоденальной связки, вокруг чревной трифуркации, поверх поджелудочной железы по ходу селезеночной артерии. **При лимфодиссекции в объеме D2 удаляется не менее 14** (оптимально 25) регионарных лимфоузлов; **D1** – удаление перигастральных лимфоузлов (№ 1–6) в связочном аппарате желудка.

Для определения радикальности и адекватности операции служит контроль на отсутствие опухолевых клеток по линии пересечения органов – пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки).

Показанием к выполнению дистальной субтотальной резекции желудка является наличие экзофитной опухоли или небольшой инфильтративной опухоли в нижней трети желудка.

Показанием к выполнению проксимальной субтотальной резекции желудка является наличие раннего рака желудка в его верхней трети без перехода опухоли на кардиальный жом или абдоминальный сегмент пищевода.

Во всех остальных случаях рака желудка показана гастрэктомия, что связано с биологическими особенностями распространения раковых клеток.

При экзофитной опухоли линия резекции желудка в проксимальном направлении должна пролегать в 5 см от видимой границы опухоли, а при эндофитной форме - в 8-10 см. Дистальная граница резекции должна пролегать не менее чем в 3 см от видимой или пальпируемой границы опухоли. Поскольку эндоскопическое и рентгенологическое определение границ опухоли с диффузно-инфильтративным типом роста затруднено, решение о выполнении субтотальной резекции желудка необходимо принимать с большой осторожностью и только на основании результатов клинко-инструментального исследования (фиброгастроскопия, рентгенологическое исследование, эндосонография), а также интраоперационного морфологического исследования границ резекции.

При прорастании опухоли в соседние органы (селезенка, кишечник, печень, диафрагма, поджелудочная железа, надпочечник, почка, брюшная стенка и забрюшинное пространство) без признаков отдаленного метастазирования выполняют их удаление или резекцию единым блоком.

Следует по возможности избегать выполнение спленэктомии, поскольку принципиальное удаление селезенки как компонента расширенной лимфодиссекции не улучшает отдаленные результаты лечения и достоверно повышает частоту послеоперационных осложнений и летальности.

Показанием с спленэктомии являются прорастание опухолью, метастатическое поражение лимфатических узлов ворот селезенки, интраоперационная травма.

86.2. Результаты лечения больных с IV стадией остаются крайне неудовлетворительными. Четких схем лечения нет.

86.2.1. Для ликвидации осложнений, обусловленных распространенным опухолевым процессом, выполняют **оперативные вмешательства с паллиативной целью.** В зависимости от конкретной ситуации выполняют **паллиативную резекцию желудка, обходной гастроэнтероанастомоз на длинной петле с межкишечным соустьем, формируют гастро- или еюностому.** Возможно выполнение различных вариантов эндоскопической реканализации (диатермокоагуляции, стентирование).

86.2.2. **Стандартных схем химиотерапевтического лечения** больных раком желудка IV стадии нет. В настоящее время наиболее часто используются комбинации на основе **флуороурацила и цисплатина.** Эффективность химиотерапевтического лечения больных распространенным раком желудка остается на низком уровне, в большинстве случаев отмечается частичная и непродолжительная ремиссия опухолевого процесса.

86.3. Лечебная тактика у больных с рецидивом рака желудка определяется распространенностью опухолевого процесса. В зависимости от ситуации выполняется радикальное или паллиативное хирургическое лечение. Возможно применение комбинированных методов лечения с использованием различных режимов и схем ионизирующего излучения, химиотерапии.

86.4. **У пациентов с мелкоклеточным раком желудка хирургическое вмешательство выполняется при лечении локализованных стадий с адьювантными курсами (4-6) химиотерапии по схеме: эпопозид 120 мг/м² в вену, 1-й, 2-й, 3-й дни; цисплатин 80 мг/м² в вену в 1-й день.** Интервал между курсами 3 недели. При генерализованных формах заболевания проводится химиотерапии.

86.5. **Лечение по стадиям.**

86.5.1. **Стадии 0, IA,**

Стандарт:

Хирургическое лечение: **дистальная субтотальная резекция желудка;** гастрэктомия; **проксимальная субтотальная резекция** (при наличии раннего рака в верхней трети желудка (T1) без перехода опухоли на кардиальный жом или абдоминальный участок пищевода).

Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D1

Эндоскопическое лечение раннего рака желудка. Показания к эндоскопической резекции слизистой желудка являются:

T is, T1A

размер опухоли до 2 см (I-IIa,b), до 1 см (Ic).

дифференцировка опухоли G1-2.

86.5.2. Стадии IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB.

Стандарт:

Хирургическое лечение: дистальная субтотальная резекция желудка, гастрэктомия.

Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D 2.

86.5.3. Стадия IV.

Стандарт: различные варианты химиотерапии

86.5.4. Рецидив:

Операция (индивидуализированно): различные по объему паллиативные оперативные вмешательства; эндоскопическая реканализация (диатермокоагуляции опухоли, стентирование).

Паллиативная химиотерапия (индивидуализированно).

86.6. Схемы полихимиотерапии.

86.6.1. Кальция фолинат 300 мг/м² в вену в течение 10 мин., затем этопозид 120 мг/м² в вену в течение 50 мин., затем **флуороурацил** 500 мг/м² в вену в течение 10 мин. Препараты вводят в 1-й, 2-й и 3-й дни. Интервал между курсами 3-4 недели.

86.6.2. Этопозид 120 мг/м² в вену в течение 30-60 мин, 4-й, 5-й, 6-й дни (100 мг/м² для больных старше 60 лет); **доксорубицин** 20 мг/м² в вену в течение 10-20 мин в 1-й и 7-й дни; **цисплатин** 40 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией во 2-й и 8-й дни. Интервал между курсами 3-4 недели.

86.6.3. Тегафур по 800 мг внутрь 2 раза в сутки в 1-21 день, интервал между курсами 2 недели.

86.6.4. Капецитабин по 1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней, интервал между курсами 1 неделя.

86.6.5. Винорельбин 25 мг/м² внутривенно капельно в течение 15 минут в 1 и 4 дни; **метотрексат** 40 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов в 1 день, затем флуороурацил по 1000 мг/м² в сутки в режиме внутривенной 22-часовой инфузии с 1 по 3 дни, через 24 и 48 часов после начала введения метотрексата - кальция фолинат по 200 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов во 2 и 3 дни; интервал между курсами – 3 недели.

86.6.6. Трастузумаб+цисплатин+капецитабин

У физически сохранных пациентов (ECOG 0-1) с гиперэкспрессией белка Her2/neu (ИГХ3+ или ИГХ2+ при наличии амплификации гена (FISH+)).

Трастузумаб внутривенно в 1-й день 8 мг/кг в течение 90 минутной инфузии, все последующие введения в дозе 6 мг/кг;

Цисплатин 80 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

Капецитабин по 1000 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней.
Интервал между курсами 3 недели.

Трастузумаб при раке желудка может быть назначен только по решению республиканского консилиума.

86.6.6.1. Критерии оценки экспрессии протеина Her2/neu у пациентов раком желудка отличаются от рака молочной железы.

Иммуногистохимические критерии для Her2/neu при раке желудка в зависимости от диагностических образцов (таблица 25).

Таблица 25

	Окраска хирургических образцов	Окраска образцов биопсии	Оценка гиперэкспрессии Her2/neu
0	нет окрашивания или окрашивание мембран у <10% опухолевых клеток	нет окрашивания мембран	Отрицательная
1+	Слабое или едва заметное окрашивание $\geq 10\%$ опухолевых клеток; окрашиваются только отдельные участки мембраны	Кластер опухолевых клеток со слабым или едва заметным окрашиванием мембраны независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Отрицательная
2+	Окрашивание базолатеральной или латеральной мембраны от слабого до умеренного $\geq 10\%$ опухолевых клеток	Кластер опухолевых клеток с окрашиванием базолатеральной или латеральной мембраны от слабого до умеренного независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Неоднозначная Требуется FISH исследование
3+	Интенсивное окрашивание базолатеральной или латеральной мембраны у $\geq 10\%$ опухолевых клеток	Кластер опухолевых клеток с интенсивным окрашиванием базолатеральной или латеральной мембраны независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Положительная

87. Наблюдение, сроки и объем обследования.

87.1. Режим наблюдения:

первый год – 1 раз в 3 мес.;

второй год – 1 раз в 6 мес.;

в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

87.2. Объем обследования:

физикальное обследование;

лабораторное исследование;

инструментальное исследование (фиброгастроскопия, УЗИ органов брюшной полости; рентгенологическое исследование легких);
консультация смежных специалистов (гинеколог);
по показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, КТ, ангиография, МРТ, сцинтиграфия костей скелета, лапароскопия.