

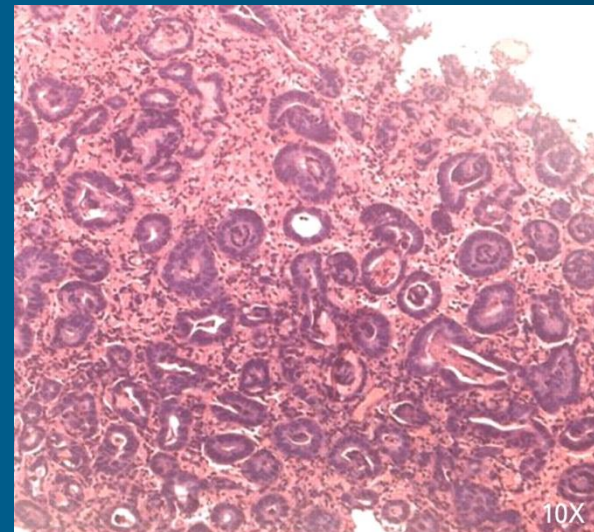
РАК ЖЕЛУДКА

Эпидемиология

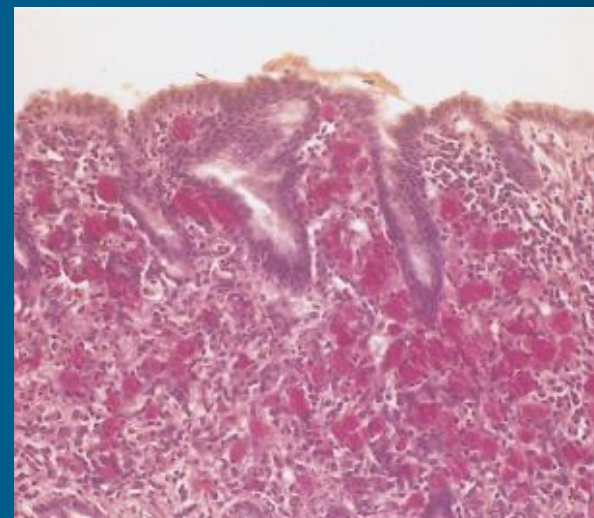
- Рак желудка является второй по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований .
- Наиболее высокая заболеваемость регистрируется в Японии, Китае, Корее, странах Южной и Центральной Америки, а также в Восточной Европе, включая бывшие советские республики.
- В РФ ежегодно регистрируют около 40 тыс. первичных больных раком желудка, 35 тыс. умирает. Заболеваемость составляет 28,4 на 100 тыс. населения.
- Начиная с середины XX века, во всем мире отмечается снижение заболеваемости раком желудка за счет больных раком дистальных отделов желудка кишечного типа, в то время как удельный вес рака кардии растет, причем наиболее быстро – среди лиц моложе 40 лет.

Эпидемиологическая классификация по Lauren'у

□ Кишечный тип: опухоль имеет строение, схожее с колоректальным раком, и характеризуется отчетливыми железистыми структурами, состоящими из хорошо дифференцированного цилиндрического эпителия с развитой щеточной каемкой.



□ Диффузный тип: опухоль представлена слабо организованными группами или одиночными клетками с большим содержанием муцина (перстневидные) и характеризуется диффузным инфильтративным ростом.



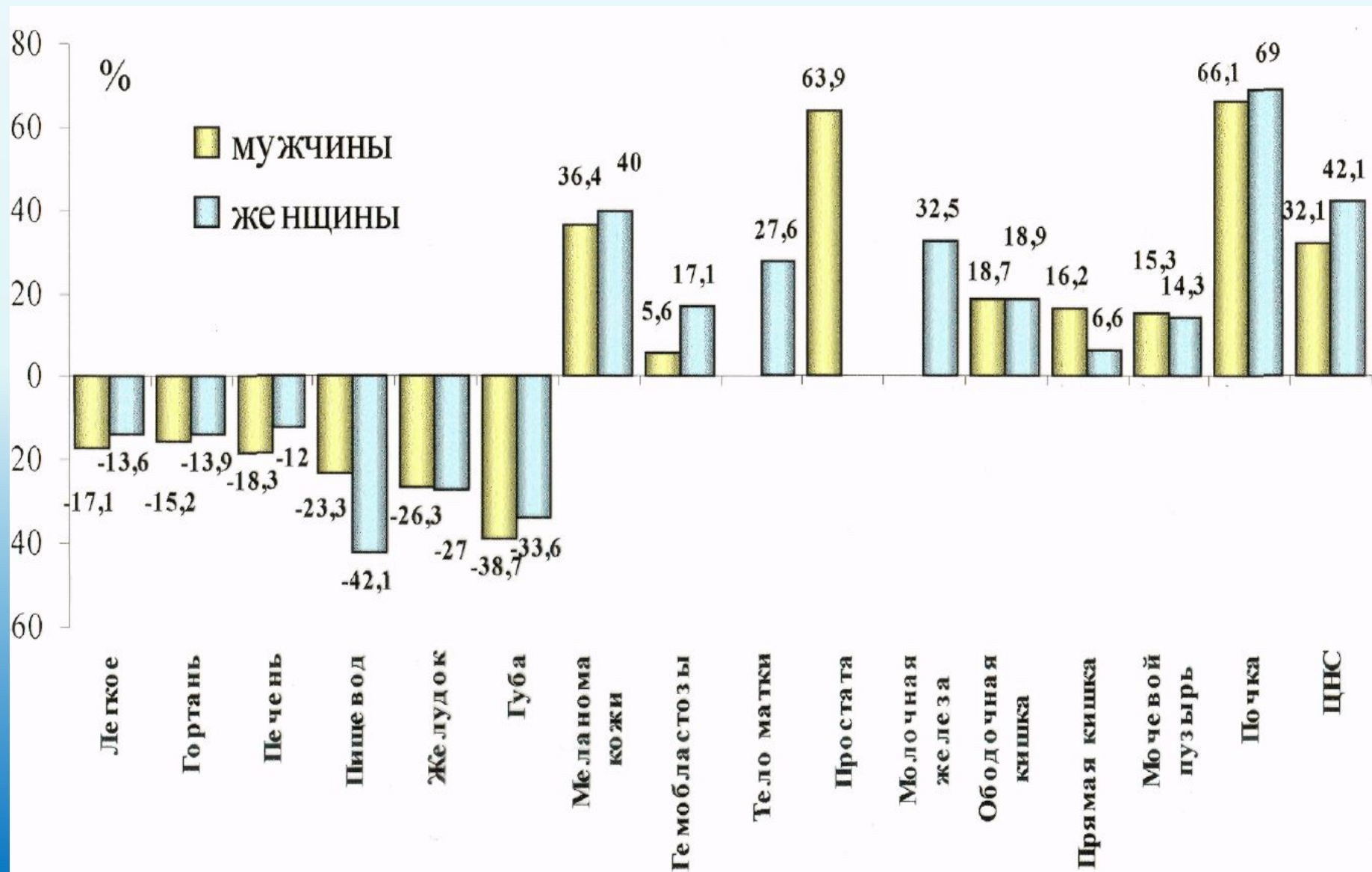
Эпидемиология рака желудка

- Пик заболеваемости 50-60 лет
- Мужчины в 2-12 раз чаще болеют
- Локализация: чаще дистальные отделы.
Однако наблюдается тенденция к учащению проксимального и кардио-эзофагеального рака, особенно в странах Европы и Америки
- Азия – значительно чаще дистальный рак (лучше результаты лечения и прогноз!)

Эпидемиология рака желудка в Европе

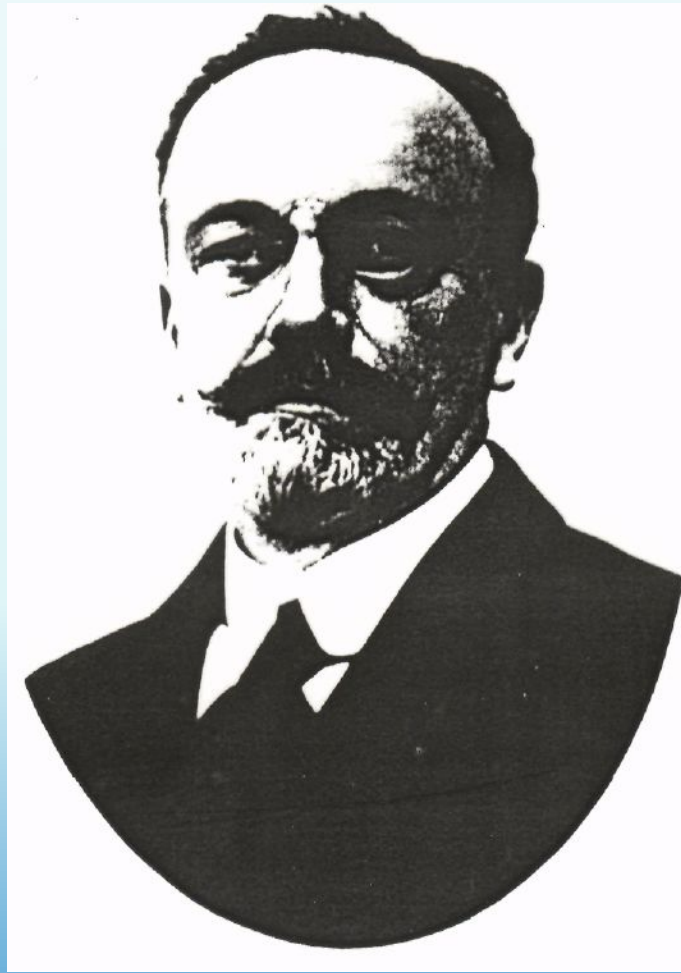
- 2006г. - 159 900 новых случаев и 118 200 смертей, что занимает четвертое и пятое места в структуре заболеваемости и смертности соответственно.
- Мужчины болеют в 1,5 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 60-70 лет.

Прирост стандартизированных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями (%%)



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЮЩИХ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ

Фактор	% отношения к общей заболеваемости
Питание	35%
Табак	30%
Половые отношения и репродукция	10%
Инсоляция	5%
Ионизирующее излучение	3,5%
Профессиональный рак	3,5%
Загрязнение окружающей среды	3,5%
Наследственные опухоли	2,3%
Алкоголь	2,0%



Johannes Fibiger
1867- 1928

Биография

- Род. 23 апреля 1867 в Силькеборге, Дания.
- Изучал бактериологию под руководством Р.Коха и Э.фон Беринга, работал совместно с Карлом Саломонсенем в Копенгагенском университете.
- Докторская диссертация по бактериологии дифтерии была завершена в 1895 году, а в 1900 году – профессор патанатомии университета.
- Внедрил сыворотку Беринга для лечения дифтерии в Дании и исследовал взаимосвязь между вспышками туберкулеза у коров и и распространение этого заболевания у человека.
- Туберкулез крыс и рак желудка с *Spiroptera neoplastica* (*Gongylonema neoplasticum*).
- В 20-е годы проводит сравнительное экспериментальное исследование рака, вызванного каменноугольной смолой, *Spiroptera neoplastica* и клиническими проявлениями.
- Сочетание внешних влияний с генетической не общей, а органной предрасположенностью к раку.
- Нобелевская премия по медицине и физиологии за 1926 год.
- «Впервые стало возможным добиться экспериментального превращения нормальных клеток в злокачественные клетки раковых опухолей. Тем самым было убедительно показано не то, что рак всегда вызывается червями, а то, что его могут провоцировать внешние воздействия» (В. Вернштедт).
- Умер в Копенгагене 30 января 1928 года от рака прямой кишки.

ЭТИОЛОГИЯ

А. Пищевые факторы риска

- Избыточное потребление поваренной соли и нитратов
- Недостаток витаминов А и С
- Потребление копченых, маринованных и вяленых продуктов
- Сохранение пищи без использования холодильника
- Качество питьевой воды

Б. Факторы внешней среды и образа жизни

- Профессиональные вредности (производство резины, угля)
- Курение табака
- Ионизирующее излучение
- Резекция желудка в анамнезе
- Ожирение

В. Инфекционные факторы

- *Helicobacter pylori*
- Epstein-Barr virus

ЭТИОЛОГИЯ

Г. Генетические факторы

- Группа крови А (II)
- Пернициозная анемия
- Семейный рак желудка
- Синдром наследственного рака желудка диффузного типа (HDGC).
- Наследственный неполипозный колоректальный рак
- Синдром Li Fraumeni (синдром наследственного рака)
- Наследственные синдромы, сопровождающиеся полипозом желудочно-кишечного тракта: семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, синдром Gardner, синдром Peutz-Jeghers, семейный ювенильный полипоз

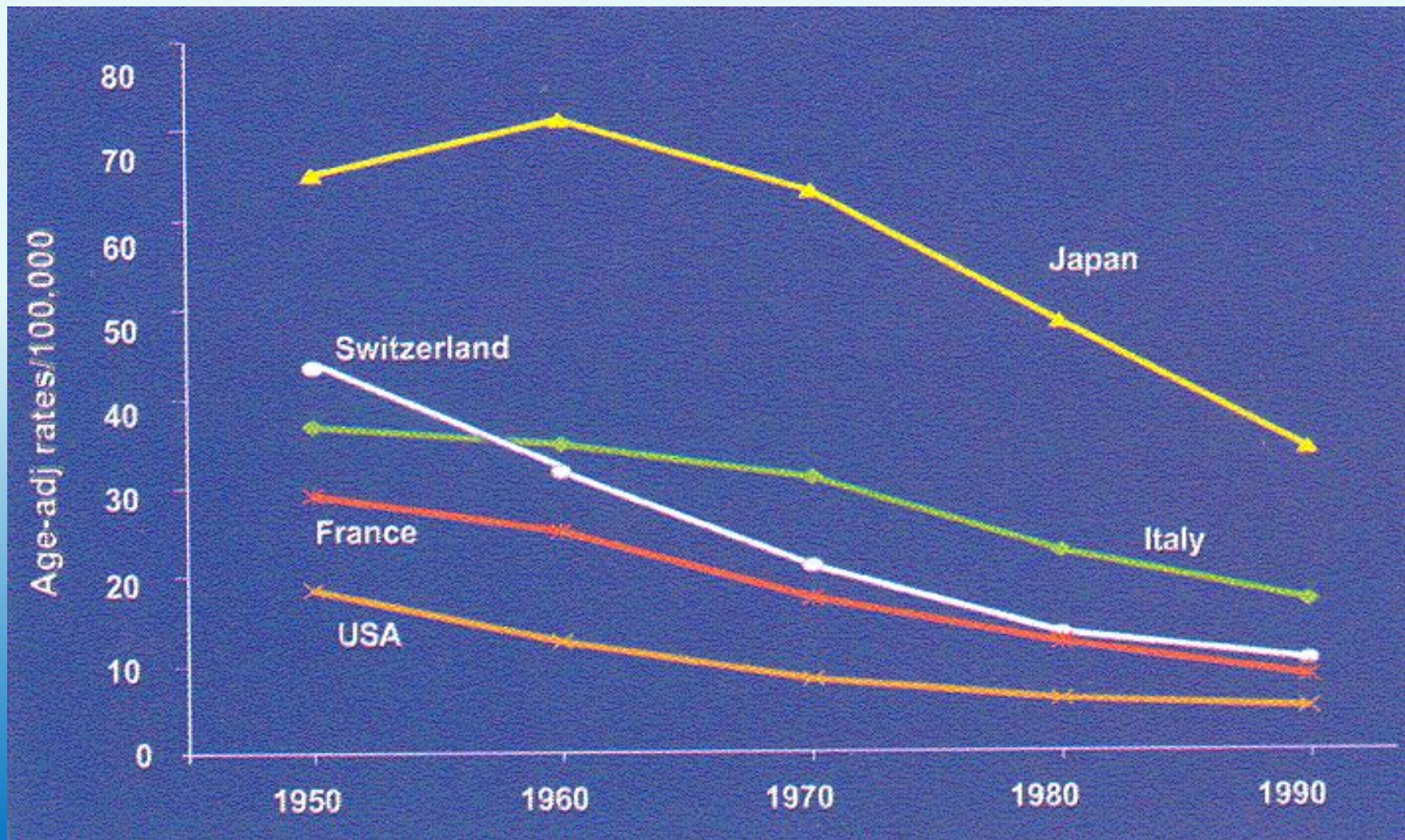
Д. Предраковые заболевания и изменения слизистой желудка

- Аденоматозные полипы желудка
- Хронический атрофический гастрит
- Болезнь Менетрие (гиперпластический гастрит)
- Пищевод Барретта, гастро-эзофагеальный рефлюкс
- Дисплазия желудочного эпителия
- Кишечная метаплазия

Этиологические факторы рака желудка

- Питание
- Рефлюкс желчи
- *Helicobacter pylori*
- Генетические нарушения
- Факторы риска - экзогенные источники нитратов и нитритов, эндогенное образование нитратов, повышенное потребление соли, хранение пищевых продуктов, алкоголь.
- Защитные факторы - антиоксиданты и бета-каротин.

Динамика смертности от рака желудка (все население)



Helicobacter pylori

- Этиологический фактор некоторых форм гастритов (гиперацидного и гипоацидного)
- Патогенетическая связь с язвенной болезнью 12-перстной кишки, аденокарциномой и MALT- лимфомой желудка
- Ген *CagA*
- **Вакуолизирующий токсин (vac-A) - 50-60%** (выключение ионтранспортирующих АТФ-аз)
- Активация EGF, HB-EGF, VEGF
- **Алкоголь-дегидрогеназа** – ацетальдегид – перекисное окисление липидов – повреждение ДНК
- **Муколитические ферменты**

Helicobacter pylori

Терапия I линии – в течение 7-14 дней :

- I. ИПП: Омепразол (*Ультоп, Рабепразол, Эзомепразол*) 20 мг x 2 р в день; или Лансопразол 30 мг x 2 р в день; или Эзомепразол 40 мг x 2 р в день
- II. Кларитромицин (*Фромилид*) 500 мг x2 р/ день
- III. Амоксициллин (*Хиконцил*) 1000 мг x 2 р/ день

N.B.:

- 1) ***При повышенной чувствительности к пенициллиновым антибиотикам – можно заменить метронидазолом или сразу назначить квадротерапию***
- 2) ***Эффективность схем лечения I линии превышает 80%.***
- 3) ***Эффективность лечения проверяется дыхательным тестом с $^{13}\text{CO}(\text{NH})_2$ через 4 недели после лечения антибиотиками или через две недели после ИПП.***

Helicobacter pylori

Терапия II линии – *к в а д р о т е р а п и я*:

- I. Висмут субсалицилат или субцитрат 1 табл. x 4 р/ день
- II. ИПП: Омепразол (*Ультоп, Рабепразол, Эзомепразол*) 20 мг x 2 р в день; или Лансопразол 30 мг x 2 р в день; или Эзомепразол 40 мг x 2 р в день
- III. Метронидазол 500 мг x 3 р/ день
- IV. Тетрациклин гидрохлорид 500 мг x 4 р/ день

Наследственный рак желудка

- Исследование семей с наследственными формами рака желудка показало, что наследования соответствует моногенному автосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью (75-95%) гена
- Морфологическая форма – диффузная аденокарцинома
- Наследственные синдромы, при которых рак желудка развивается с повышенной частотой-семейные наследственные полипозы толстой кишки, синдромы Гарднера и Пейтца-Егерса
- Синдром Линча
- *CDH1* – ген, ассоциированный с карциномой желудка. Располагается на хромосоме 16 и кодирует белок E-кадхерин, который относится к адгезивным белкам, участвующим в формировании межклеточных контактов. Он также играет роль в передаче сигналов от мембраны к ядру

Молекулярный патогенез

- Супрессоры

p53 – инактивация путем микромутаций или делеций соответствующего локуса хромосомы

Метилирование промоторных областей супрессорных генов приводит к фенотипу микросателлитной нестабильности, угнетению экспрессии гена рецептора ретиноевой кислоты (***RAR-beta***), регуляторов клеточного цикла, генов семейства ***RUNX***

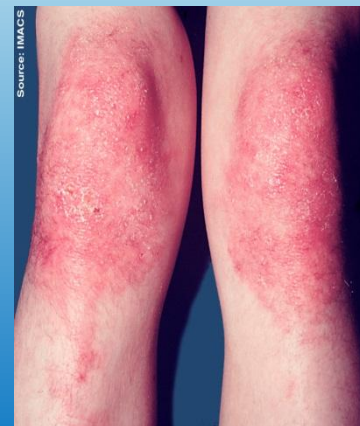
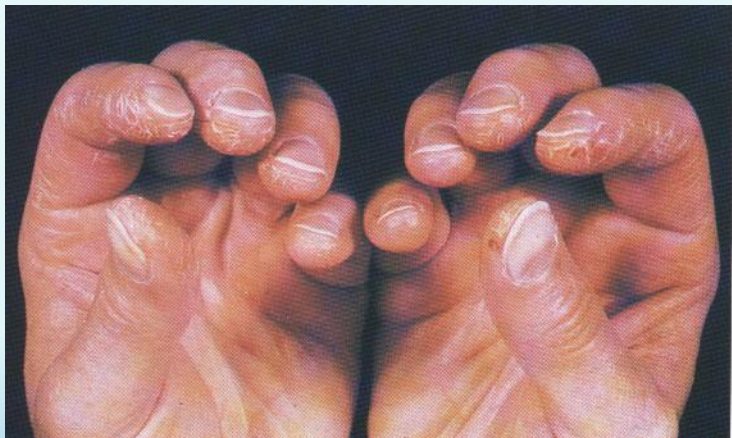
Паранеопластические синдромы

- *Acanthosis nigricans*
- Полимиозит с дерматомиозитом
- Кольцевидная эритема, буллезный пемфигоид
- Деменция, мозжечковая атаксия
- Венозные тромбозы конечностей
- Множественные старческие кератомы (Симптом Лезера-Трела)

Чернеющий акантоз



Полиммиозит с дерматомиозитом



Source: IMACS

Кольцевидная эритема



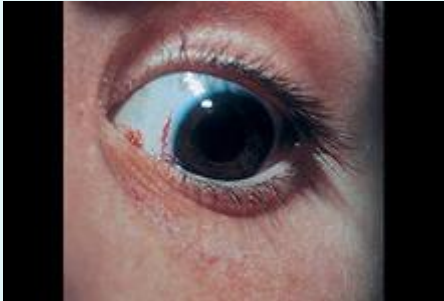
- В основе кольцевидной эритемы – кожный васкулит либо вазомоторная реакция

Буллезный пемфигоид



- Доброкачественное хроническое заболевание кожи, первичный элемент которого - пузырь, формирующийся субэпидермально без признаков акантолиза и с отрицательным симптомом Никольского во всех модификациях. Наиболее обоснованна аутоаллергическая природа болезни: обнаружены аутоантитела к базальной мембране эпидермиса (чаще IgG, реже IgA и других классов).

Мозжечковая атаксия-телангиэктазия



- Наследственный цинк-зависимый иммунодефицит

Венозные тромбозы конечностей

- Различают тромбофлебит поверхностных (преимущественно варикозно-расширенных) вен и тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей. К более редким формам тромбофлебита относят болезнь *Педжета — Шреттера* (тромбоз подмышечной и подключичной вен), болезнь Мондора (тромбофлебит подкожных вен передней грудной стенки), облитерирующий тромбангиит (мигрирующий тромбофлебит Бюргера), *Бадда — Киари болезнь* (тромбоз печеночных вен) и др.

Эруптивный себорейный кератоз (Синдром Лезера-Трела)



Характеризуется внезапным появлением множественного себорейного кератоза в сочетании со злокачественными новообразованиями внутренних органов

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА (ВОЗ, 2000 год)

I. Эпителиальные опухоли

Интраэпителиальная неоплазия -
Аденома

Карцинома (рак)

Аденокарцинома:

(Кишечный тип, Диффузный тип),
Папиллярная, Тубулярная, Муцинозная.

Рак:

Перстневидноклеточный, Аденосквамозный, Плоскоклеточный, Мелкоклеточный, Недифференцированный, другой.

Нейроэндокринный рак:

Мелкоклеточный, крупноклеточный и смешанная аденонейроэндокринная карцинома

II. Неэпителиальные опухоли

Лейомиома, Шваннома, Гранулярноклеточная опухоль, Гломусная опухоль, Лейомиосаркома,
GIST: 1) *Доброкачественная*
2) *С неизвестным потенциалом малигнизации*
3) *Злокачественная*
Саркома Kaposi, Другие.

Злокачественные лимфомы:

- 1) В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа
- 2) Лимфома из клеток мантии
- 3) Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- 4) Другие

III. Вторичные опухоли

Диагностика

- Клиническая картина
- Данные лабораторных исследований
- Рентгенологическое исследование
- ЭГДС с биопсией
- УЗИ периферических и забрюшинных лимфатических узлов, печени, органов малого таза, передней брюшной стенки околопупочной области
- Лапароскопия
- Результаты морфологических исследований

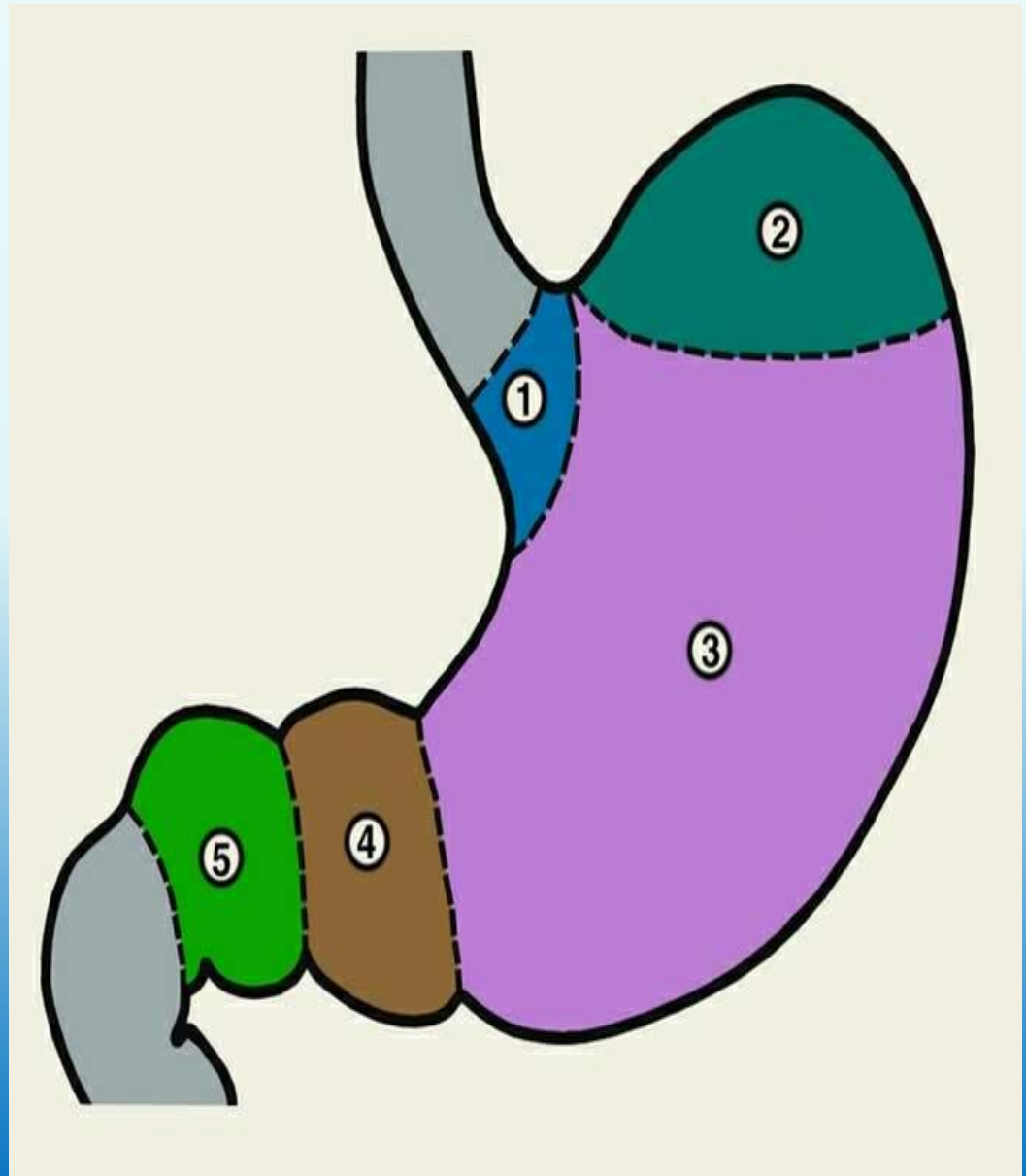
Классификация рака желудка

По локализации.

Анатомические области:

- 1. Кардиальный отдел;**
- 2. Дно желудка;**
- 3. Тело желудка;**
- 4. Антральный и**
- 5. Пилорический отдел.**

+тотальное поражение



Клиника рака желудка

- Часто бессимптомна
- Боль в животе (60%)
- Похудание (50%)
- Тошнота и рвота (40%)
- Анемия (40%)
- Пальпаторное выявление опухоли желудка (у 30%)
- Гематемезис и мелена (25%)

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ РАКА ЖЕЛУДКА

18 365 б-ных (Wanebo и соавт., 1993)

№	Симптомы	Показатель
1.	Потеря массы тела	61,6
2.	Боль в животе	51,6
3.	Тошнота	34,3
4.	Анорексия	32,0
5.	Дисфагия	26,1
6.	Мелена	20,2
7.	Быстрая насыщаемость	17,5
8.	«Язвенная» боль	17,1
9.	Отек конечностей	5,9
10.	Отягощенный анамнез	30,1
11.	Язвенная болезнь желудка	25,5
12.	Язвенная болезнь 12-перстной кишки	7,5
13.	Пернициозная анемия	5,9
14.	Полипы желудка	3,5
15.	Полипы толстой кишки	3,0
16.	Ахлоргидрия	1,8
17.	Полипы тонкой кишки	1,4

Синдром «малых признаков» А.И. Савицкого

- Изменение самочувствия больного
- Общая слабость
- Стойкое снижение аппетита
- «Желудочный дискомфорт»
- Похудание
- Анемия
- Потеря интереса к окружающим
- Психическая депрессия

Первичная диагностика рака желудка

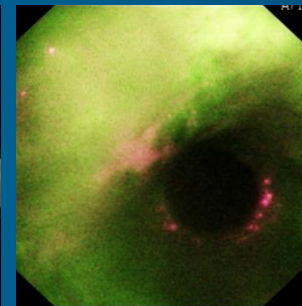
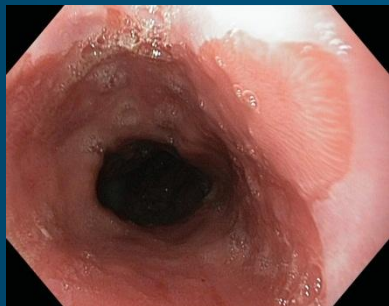
- Клиническое обследование
- ЭГДС с множественной биопсией
- Гистологическое / цитологическое исследование биоптатов

Роль ЭГДС

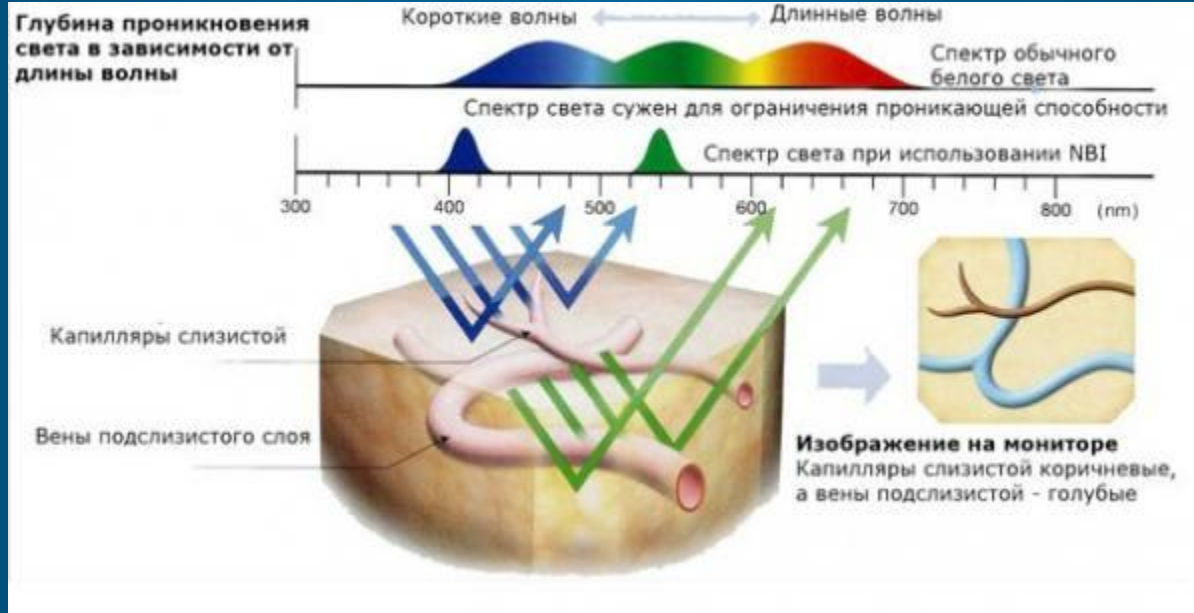
□ 1982г. - 1 биоптат – 70%; 7 биоптатов – 98%
(*Graham D.*)

□ 2013г. – современные технологии эндоскопии

- эндоскопия высокого разрешения (HRE)
- увеличительная (ZOOM) эндоскопия (x 80 – 150)
- узкоспектральная эндоскопия (NBI)
- флюоресцентная эндоскопия
- хромоэндоскопия



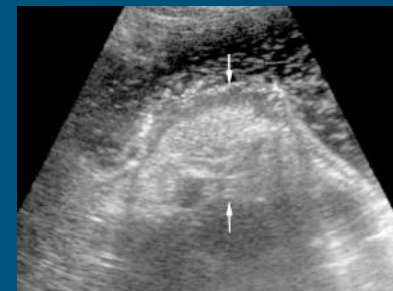
Узкоспектральная эндоскопия (NBI эндоскопия)



Уточняющая диагностика

А. Базовый комплекс

- ❑ Полипозиционное рентгенологическое исследование в условиях двойного контрастирования (бариевой взвесью и воздухом)
- ❑ ЭГДС с биопсией из неизмененных участков слизистой желудка вне зоны предполагаемой резекции
- ❑ Трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и шейно-надключичных зон.
- ❑ Рентгенография грудной клетки в 2 проекциях



Уточняющая диагностика

В. Дополнительные методы

- Компьютерная или магнитно-резонансная томография
- Диагностическая лапароскопия
- Эндосонография
- Флуоресцентная диагностика
- Онкомаркеры (РЭА, СА-72-4, СА-125)

Эндосонография позволяет

- визуализировать 5 слоев неизменной стенки желудка;
- определить протяженность поражения, инфильтрацию отдельных слоев;
- разграничить подслизистую опухоль желудка или пищевода и давление извне;
- оценить состояние перигастральных лимфоузлов;
- выявить инвазию в соседние органы, крупные сосуды;
- при раннем раке желудка позволяет с вероятностью до 80% установить глубину инвазии в пределах слизисто-подслизистого слоя.

Рис.1 Вид желудка в норме

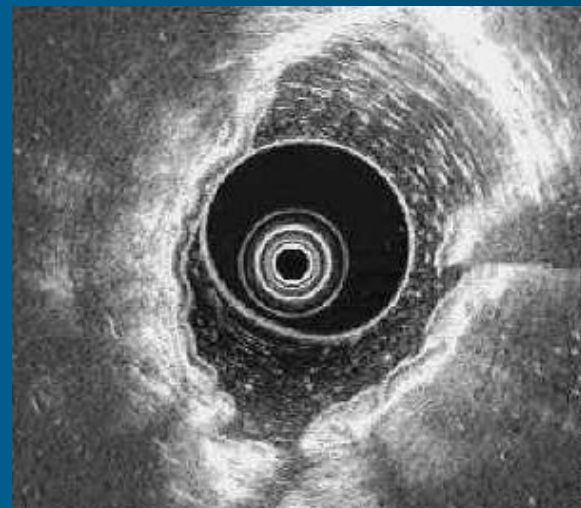


Рис.2 Подслизистый рост рака



Уточняющая диагностика

Показания к диагностической лапароскопии:

- субтотальное / тотальное поражение
- выход на серозу по данным УЗИ/КТ
- наличие множественных увеличенных регионарных лимфатических узлов по данным УЗИ/КТ
- начальные проявления асцита
- визуализируемые при УЗИ/КТ изменения брюшины

Противопоказания:

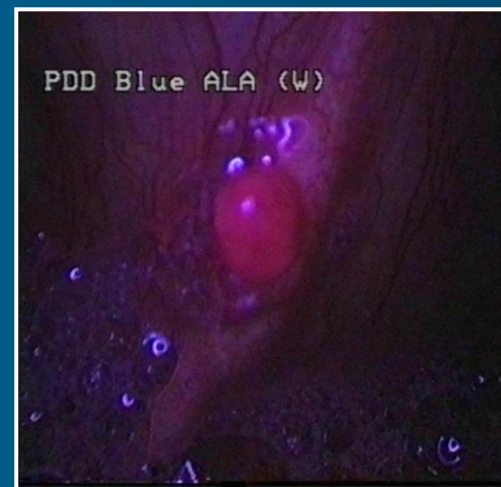
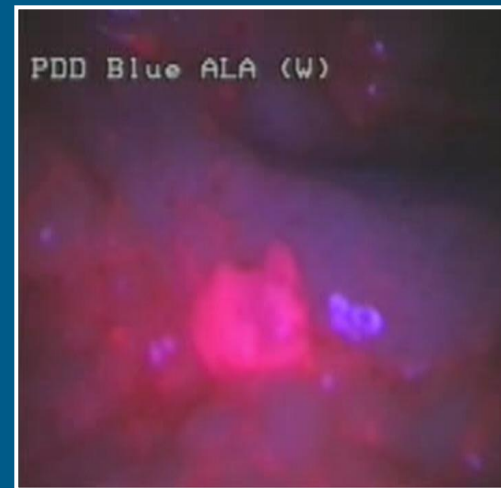
- осложненный рак желудка, требующий urgentного вмешательства (стеноз, кровотечение, перфорация)
- выраженный спаечный процесс в брюшной полости после ранее перенесенных операций

Лапароскопическая флуоресцентная диагностика

Л Диссеминация по брюшине выявляется у 63,3%.

У 16,7% больных диссеминация определялась только в режиме флуоресценции.

Чувствительность метода при раке желудка составляет 72,3%, специфичность – 64%, общая точность метода – 69%.

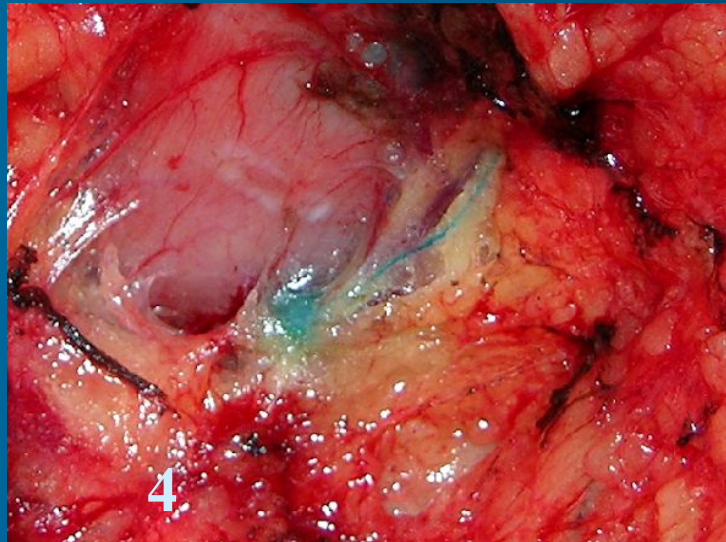
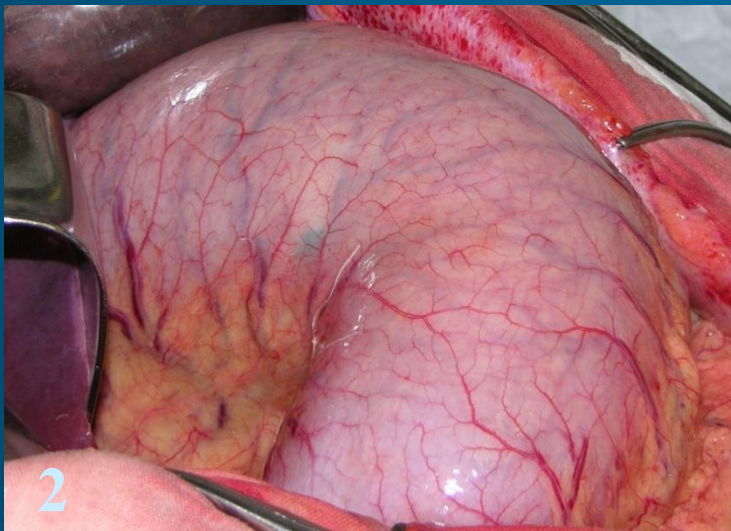
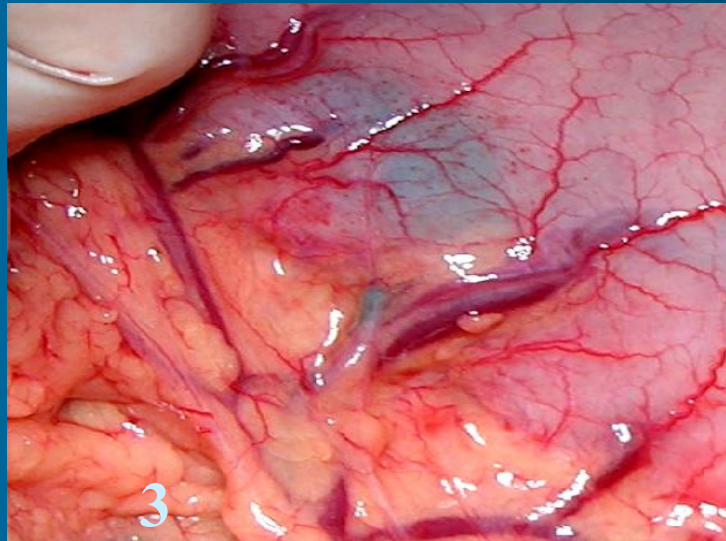
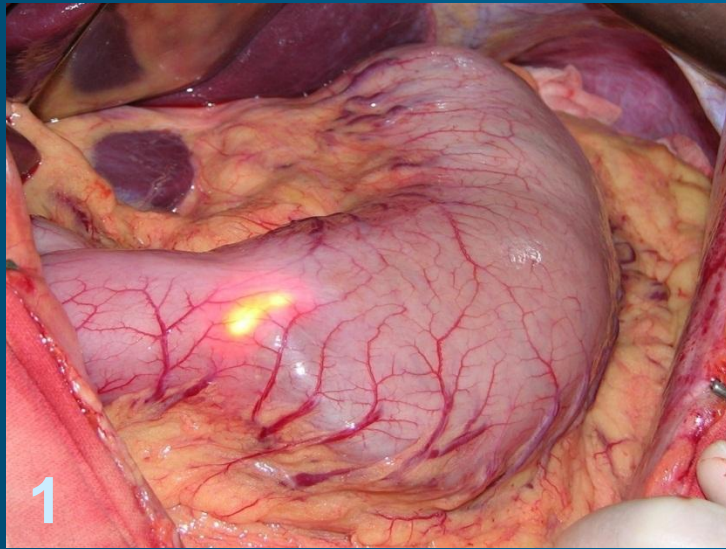


Уточняющая диагностика

Показания к КТ/МРТ:

- значительное несоответствие результатов различных методов обследования в оценке распространенности опухолевого процесса
- Невозможность оценки резектабельности по данным других методов исследования
 - ✓ прорастание в поджелудочную железу
 - ✓ вовлечение крупных сосудов
 - ✓ метастазы в печени
 - ✓ подозрение на внутригрудное метастазирование
- Планирование комбинированного лечения

Исследование сторожевых Л/У



Терминология

- Версия JGCA

Ранний рак – T1 N любое

Местно-распространенный рак – T2-4 N любое

- Российская версия

Ранний рак – T1 N0

Местно-распространенный рак

– T1-4, N+

– T4 N0

Эндоскопическая классификация раннего рака желудка (T1, N любая, M0)

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



□ **II тип** – поверхностный

IIa – приподнятый тип



IIb – плоский тип



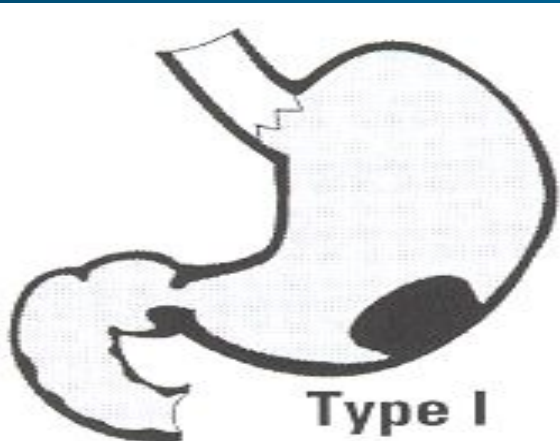
IIc – углубленный



□ **III тип** – изъязвленный (язвенный дефект слизистой оболочки)

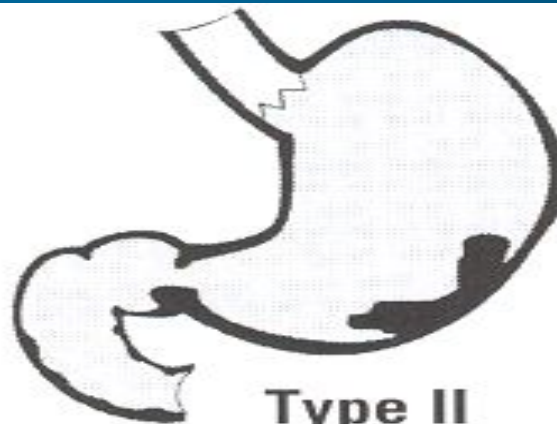


Классификация распространенного рака желудка по Borrmann'у



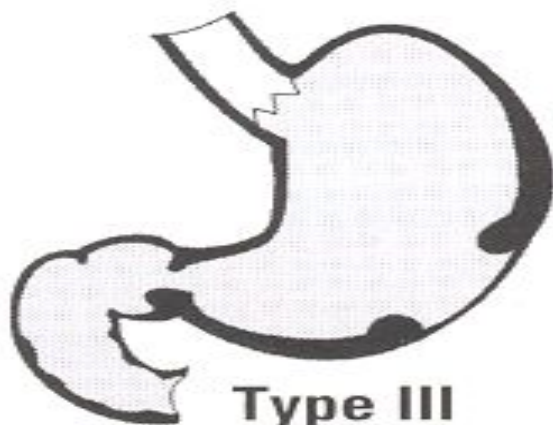
Type I

Полиповидный



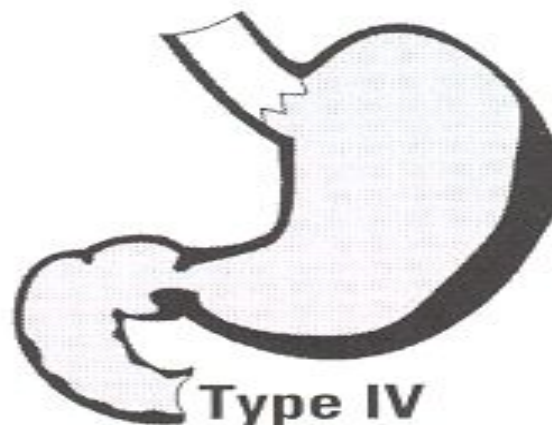
Type II

Грибовидный



Type III

Язвенный



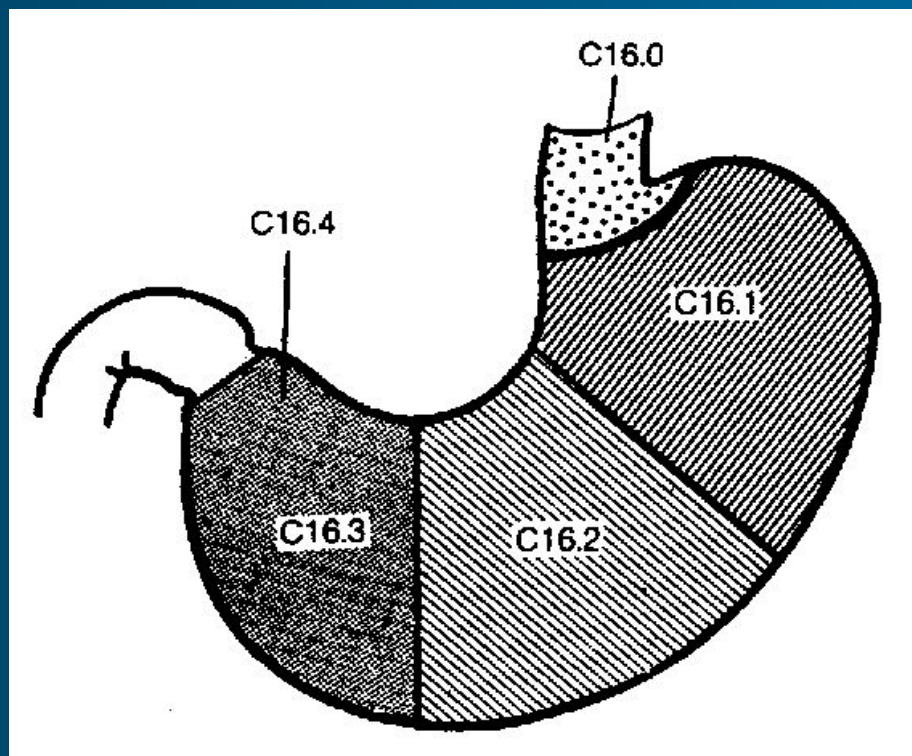
Type IV

Инфильтративный

Дифференциальная диагностика

- Полипы и другие доброкачественные опухоли, в т.ч. и лейомиомы
- Язвы
- Лимфомы
- Другие саркомы, включая лейомиосаркомы, ГИСТ'ы
- Метастатические опухоли желудка (меланома, рак молочной железы, рак почки)

ЖЕЛУДОК (ICD-O C16)



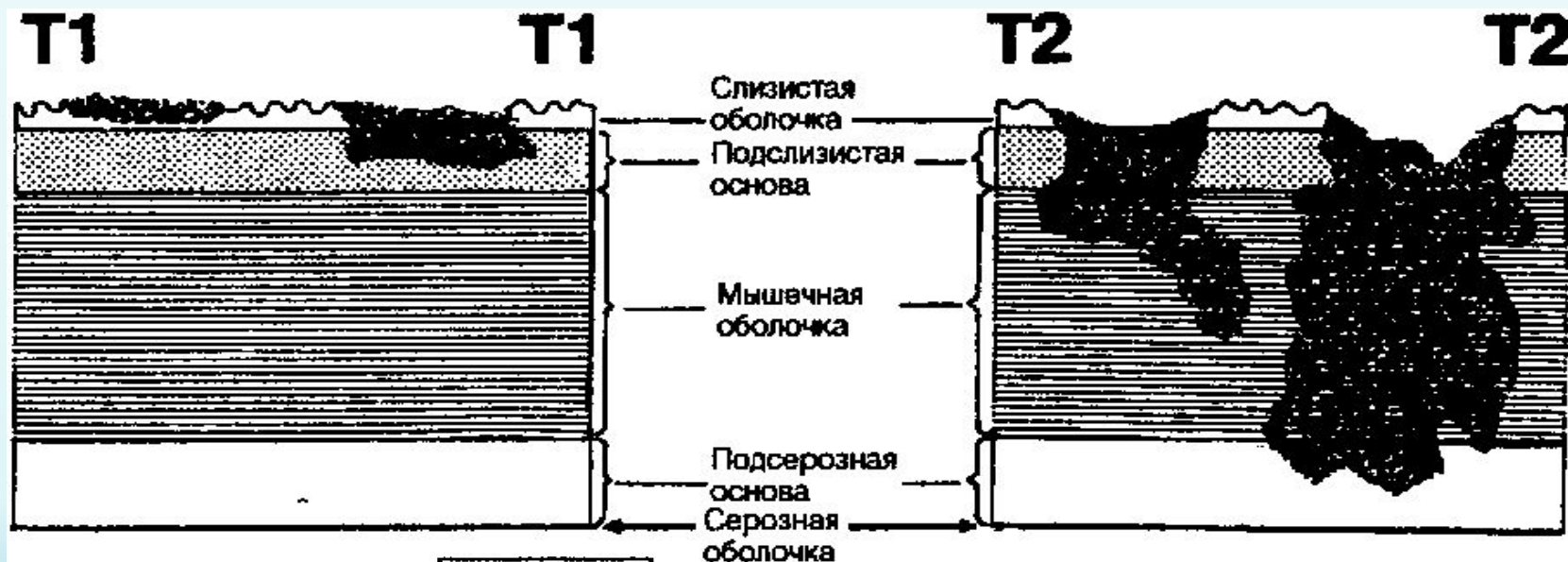
Анатомические области

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

Правила классификации

Классификация применима только для рака. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза.

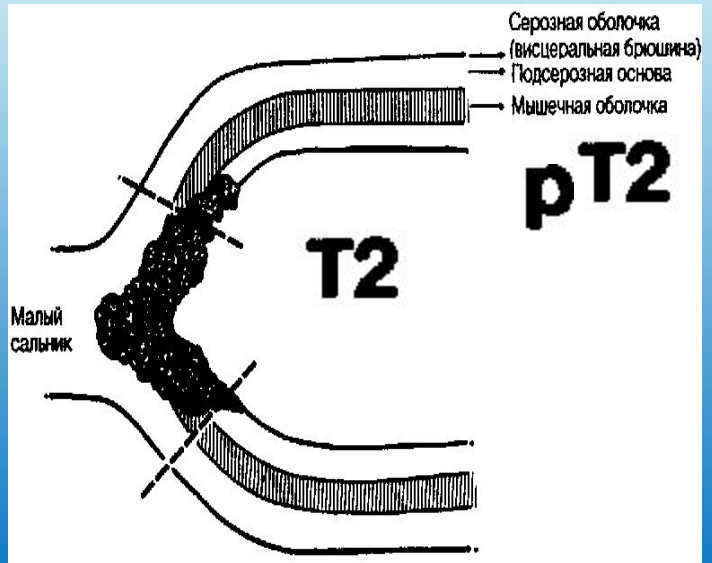
T – первичная опухоль



$$T = pT$$

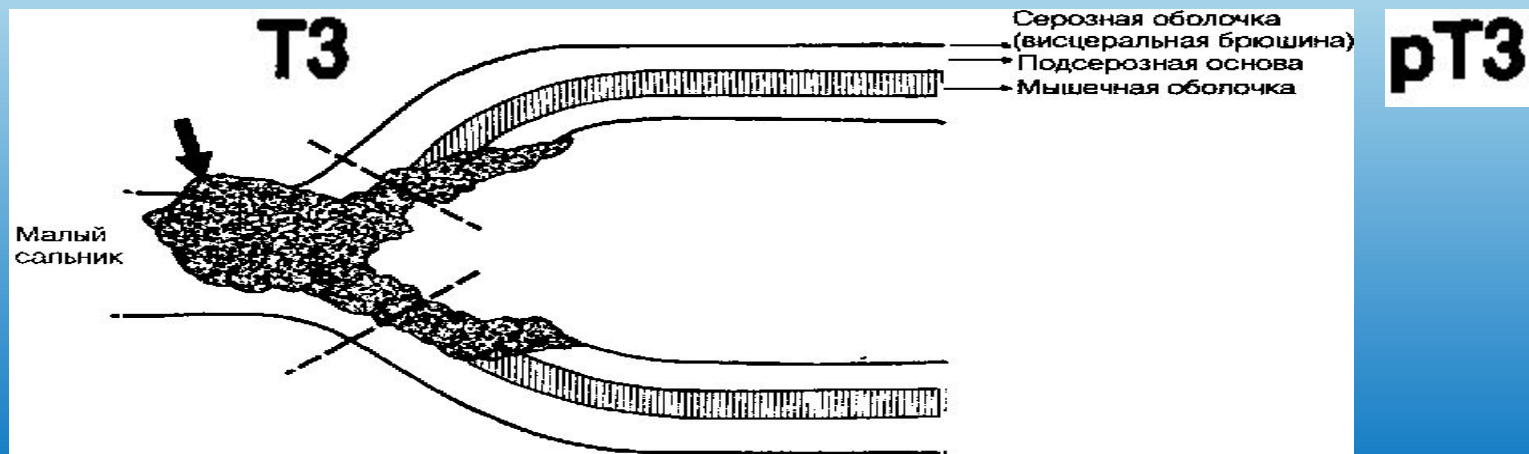
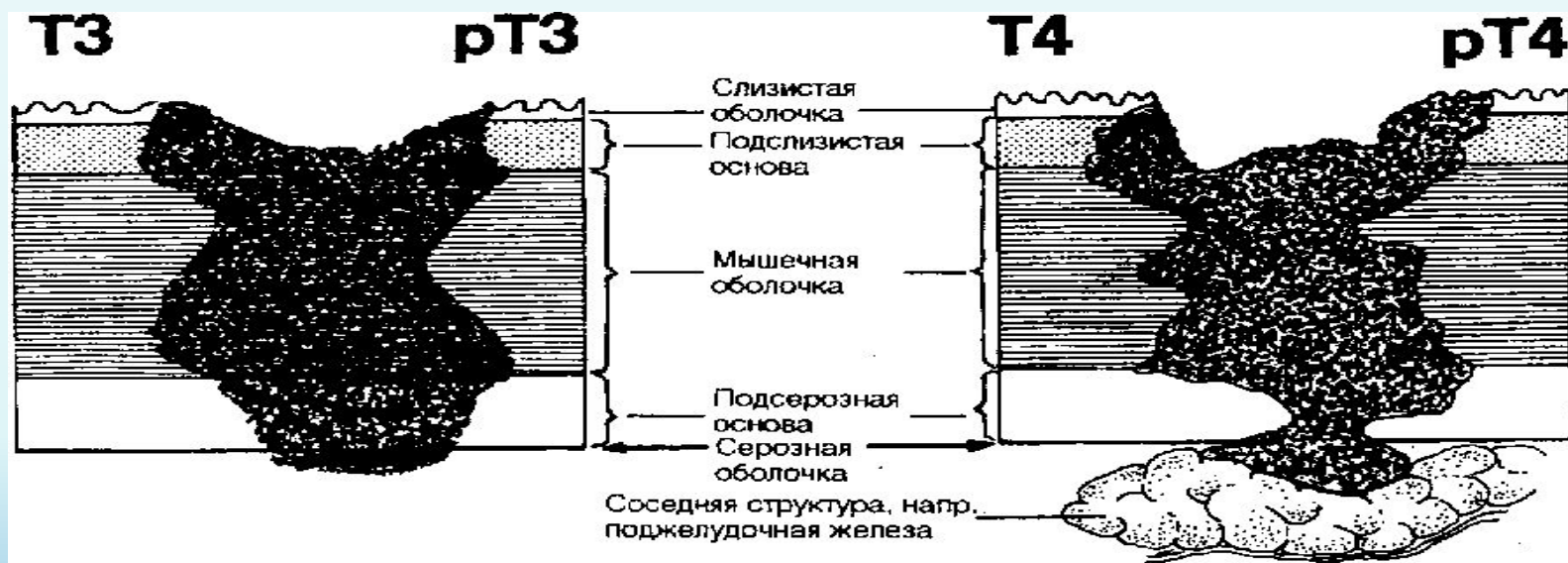
Tx недостаточно данных для оценки первичной опухоли
 T0 первичная опухоль не определяется
 Tis преинвазивная карцинома (carcinoma in situ): внутриэпителиальная опухоль без поражения собственной пластинки слизистой оболочки

T1 опухоль инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистую основу
 T2 опухоль инфильтрирует мышечную оболочку или серозную оболочку!



T3 опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) без инвазии в соседние структуры^{1,2,3}

T4 опухоль распространяется на соседние структуры^{2,3}

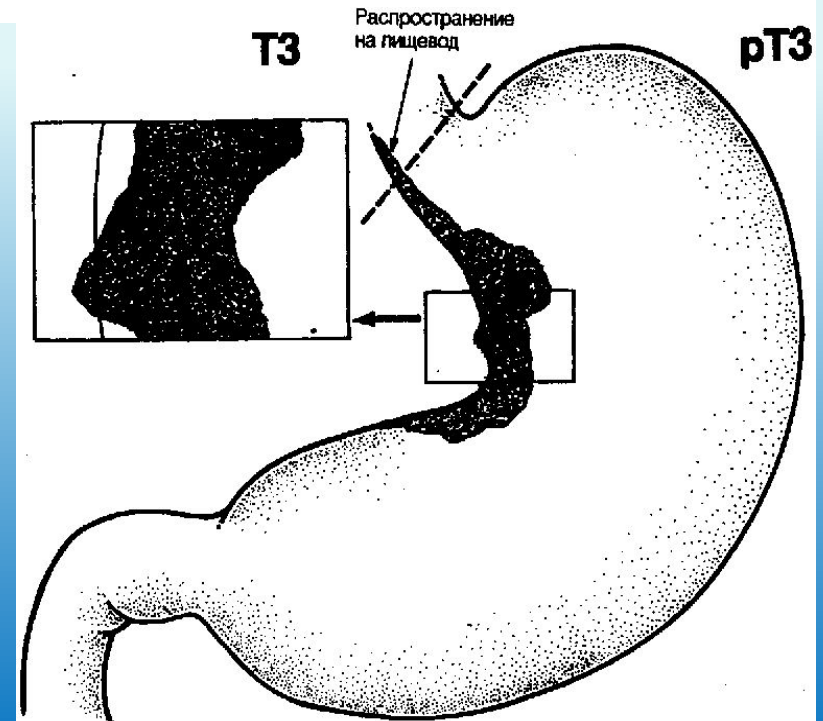
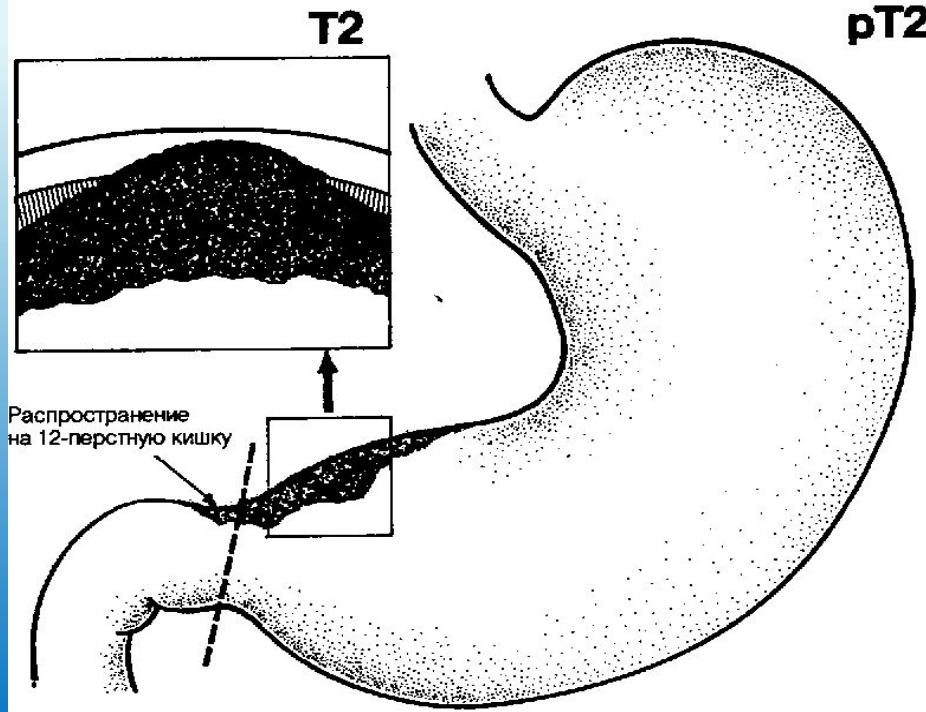


ПРИМЕЧАНИЯ

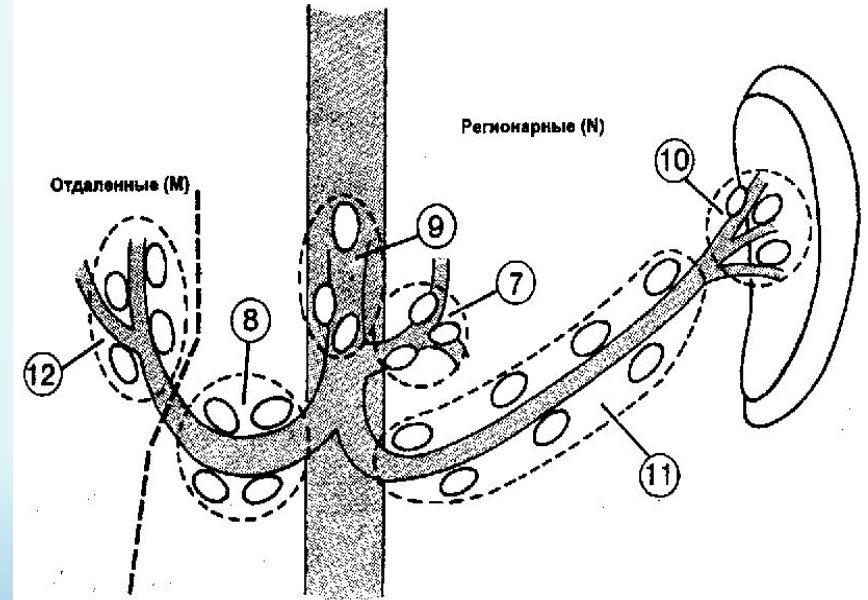
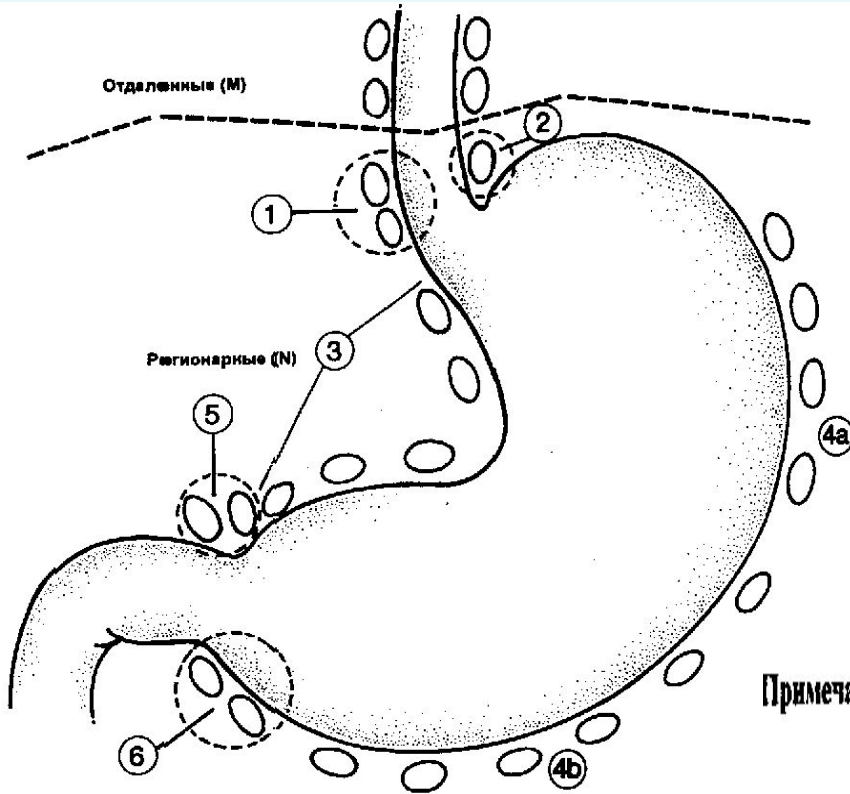
¹ Опухоль может прорасти мышечную оболочку, вовлекая желудочно-толстокишечную или желудочно-печеночную связки, или большой, или малый сальник без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры. В этом случае опухоль классифицируется как T2. Если имеется перфорация висцеральной брюшины, покрывающей связки желудка или сальника, то опухоль классифицируется как T3.

² Соседними структурами желудка являются селезенка, поперечно-ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство.

³ Внутрстеночное распространение на 12-перстную кишку или пищевод классифицируется по наибольшей глубине инвазии при всех локализациях, включая желудок.



Регионарные лимфатические узлы



Примечание. Номера указаны в соответствии с предложением Японского научного общества по раку желудка [(1982) *General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology*. Japanese Journal of Surgery, Tokyo 11:127-145]

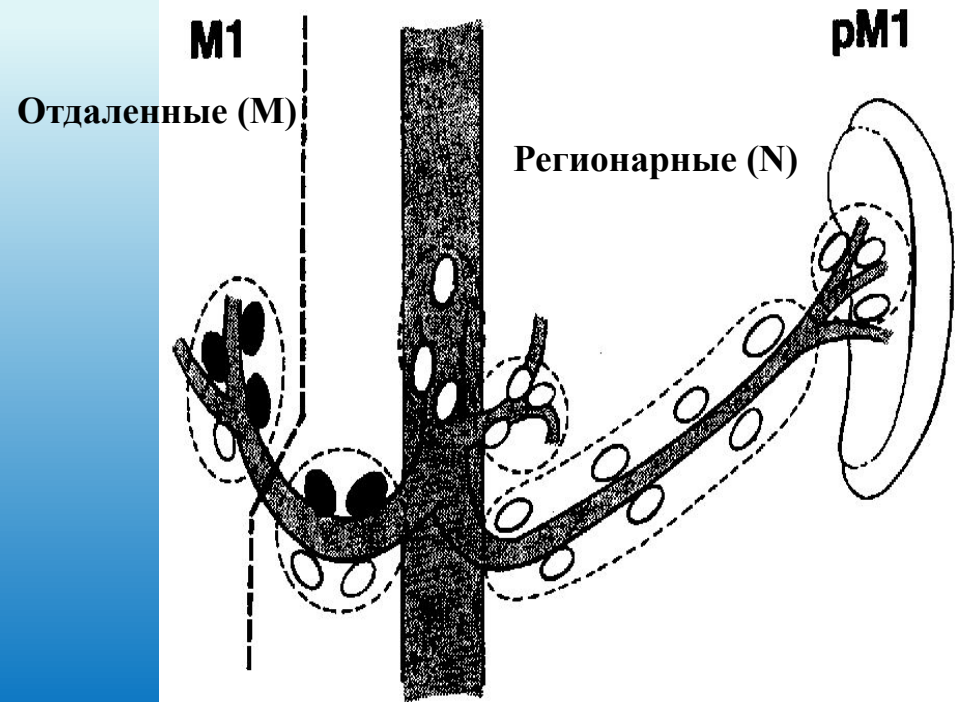
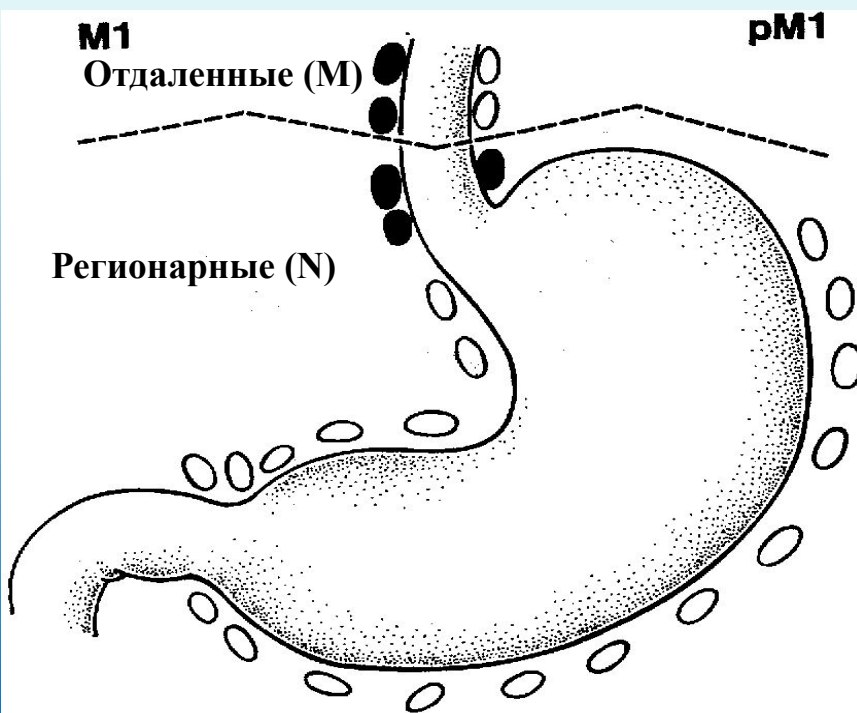
Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы, расположенные вдоль малой (1, 3, 5) и большой (2, 4a, 4b, 6) кривизны, а также вдоль левой желудочной (7), общей печеночной (8), селезеночной (10, 11) и чревной (9) артерий. Поражение других внутрибрюшинных лимфатических узлов, таких как гепатодуоденальные (12), ретропанкреатические, мезентериальные и парааортальные, классифицируется как отдаленные метастазы.

N – Регионарные лимфатические узлы

NX	недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
N0	нет признаков метастатического 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 более чем в 15 регионарных лимфатических узлах

M – Отдаленные метастазы

MX	недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0	нет признаков отдаленных метастазов
M1	имеются отдаленные метастазы



ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Прорастание опухоли:

- в малый и большой сальник;
- в печень и диафрагму;
- в поджелудочную железу;
- в селезенку;
- в желчевыводящие пути;
- в поперечно-ободочную кишку;
- в переднюю брюшную стенку.

Лимфогенное метастазирование:

- в регионарные лимфоузлы;
- в отдаленные лимфоузлы (метастаз Вирхова, метастаз в левой подмышечной области),

Гематогенное метастазирование:

- в печень;
- в легкие;
- в кости;
- в мозг.

Имплационные метастазы:

- диссеминация, локальная или тотальная;
- в малом тазу (метастаз Крукенберга, Шницлера).

pTNM Патологическая классификация

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

pN0 При гистологическом анализе материала регионарной лимфаденэктомии должно исследоваться не менее 15 лимфатических узлов

G Гистопатологическая дифференцировка

- Gx** Степень дифференцировки не может быть установлена
- G1** Высокая степень дифференцировки
- G2** Средняя степень дифференцировки
- G3** Низкая степень дифференцировки
- G4** Недифференцированная опухоль

Группировка по стадиям

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

Лечение рака желудка

- ▣ Оперативные вмешательства
- ▣ Химиотерапия
- ▣ Лучевая терапия
- ▣ Комбинированное лечение

Лечение рака желудка

- ▣ Операция является единственным потенциально курабельным методом лечения для стадий I-IV M0;
- ▣ Оптимальный объем регионарной лимфаденэктомии до сих пор не установлен. В известных на сегодняшний день рандомизированных исследованиях не было показано преимущества D2 над D1 резекцией, что, по-видимому, обусловлено большей частотой осложнений после выполнения спленэктомии и резекции хвоста поджелудочной железы (ESMO)
- ▣ В настоящее время рекомендуется выполнение D2 резекции без удаления селезенки и резекции поджелудочной железы. Не менее 14 (оптимально — 25) ЛУ должно быть удалено (ESMO)

Виды хирургических вмешательств

- ▣ Радикальные операции:
хирургические
эндоскопические
- ▣ Паллиативные операции

Эндоскопическая резекция (ЭР) слизистой при раннем раке желудка

Показания:

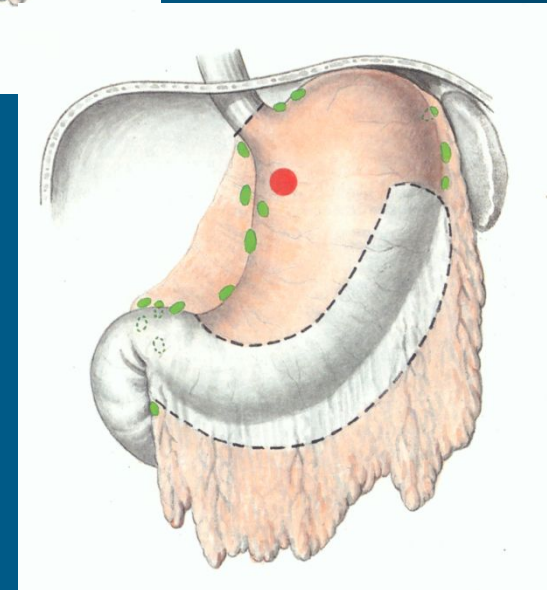
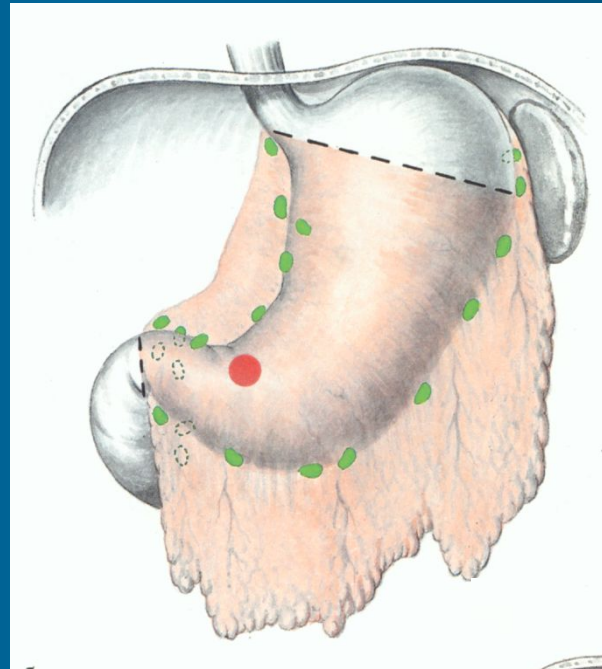
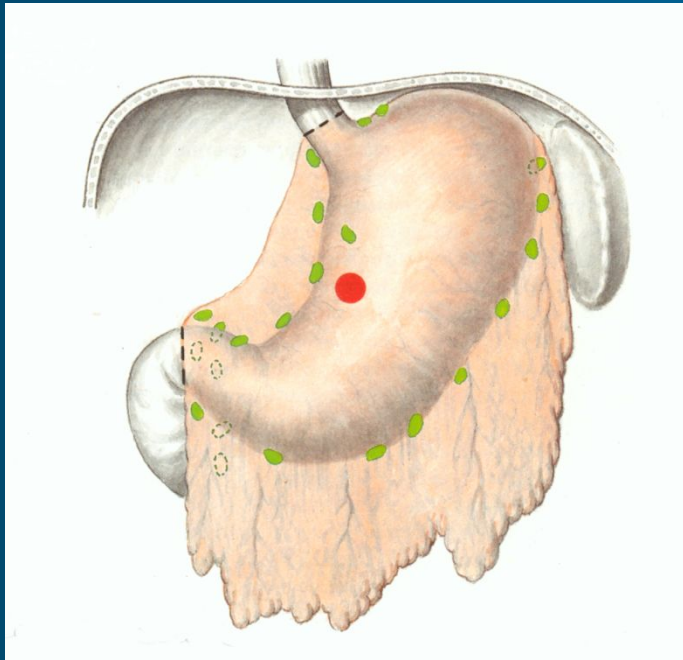
- ❑ рак желудка строения папиллярной или тубулярной аденокарциномы;
- ❑ I-IIa-b типы опухоли размерами до 2 см
- ❑ IIc тип без изъязвления размером до 1 см.



- Частота лимфогенных метастазов – 0%
- Местные рецидивы – 5%
- 5-летняя выживаемость – 95%

Хирургическое лечение резектабельного рака желудка I-IV стадии

Объемы операции



Гастрэктомия

Субтотальная дистальная резекция желудка

Субтотальная проксимальная резекция желудка

Экстирпация оперированного желудка

Выбор объема операции

- Дистальная субтотальная резекция желудка показана при опухолях экзофитной или смешанной формы роста, расположенных ниже условной линии, соединяющей точку, расположенную на 5 см ниже кардии по малой кривизне, и промежуток между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями по большой кривизне.
- Проксимальную субтотальную резекцию желудка выполняют при раке кардии и кардиоэзофагеального перехода. При раке верхней трети желудка возможно выполнение как проксимальной субтотальной резекции, так и гастрэктомии.
- Во всех остальных случаях показана гастрэктомия

Выбор объема операции

Дополнительные критерии, влияющие на выбор объема операции:

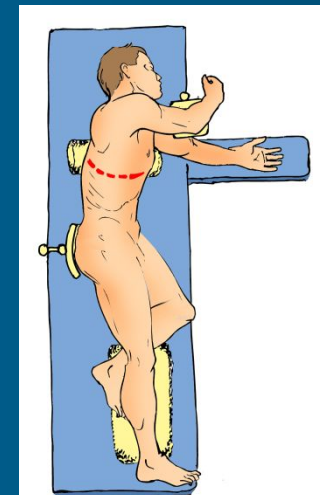
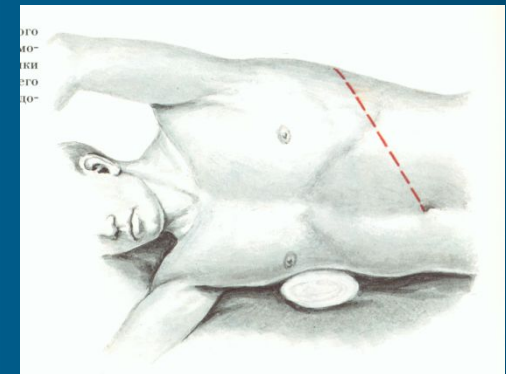
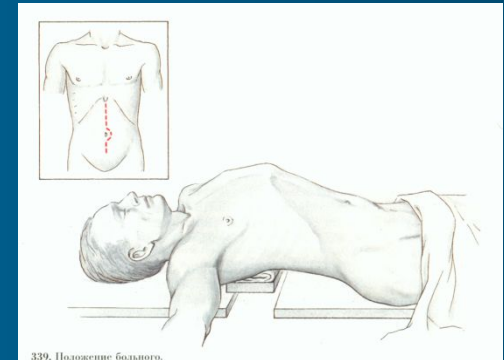
- **возраст**
- **сопутствующая патология**
- **фоновые заболевания желудка**
- **прогноз**
- **прочие факторы (течение анестезии, анатомические особенности, субъективные и т.п.)**

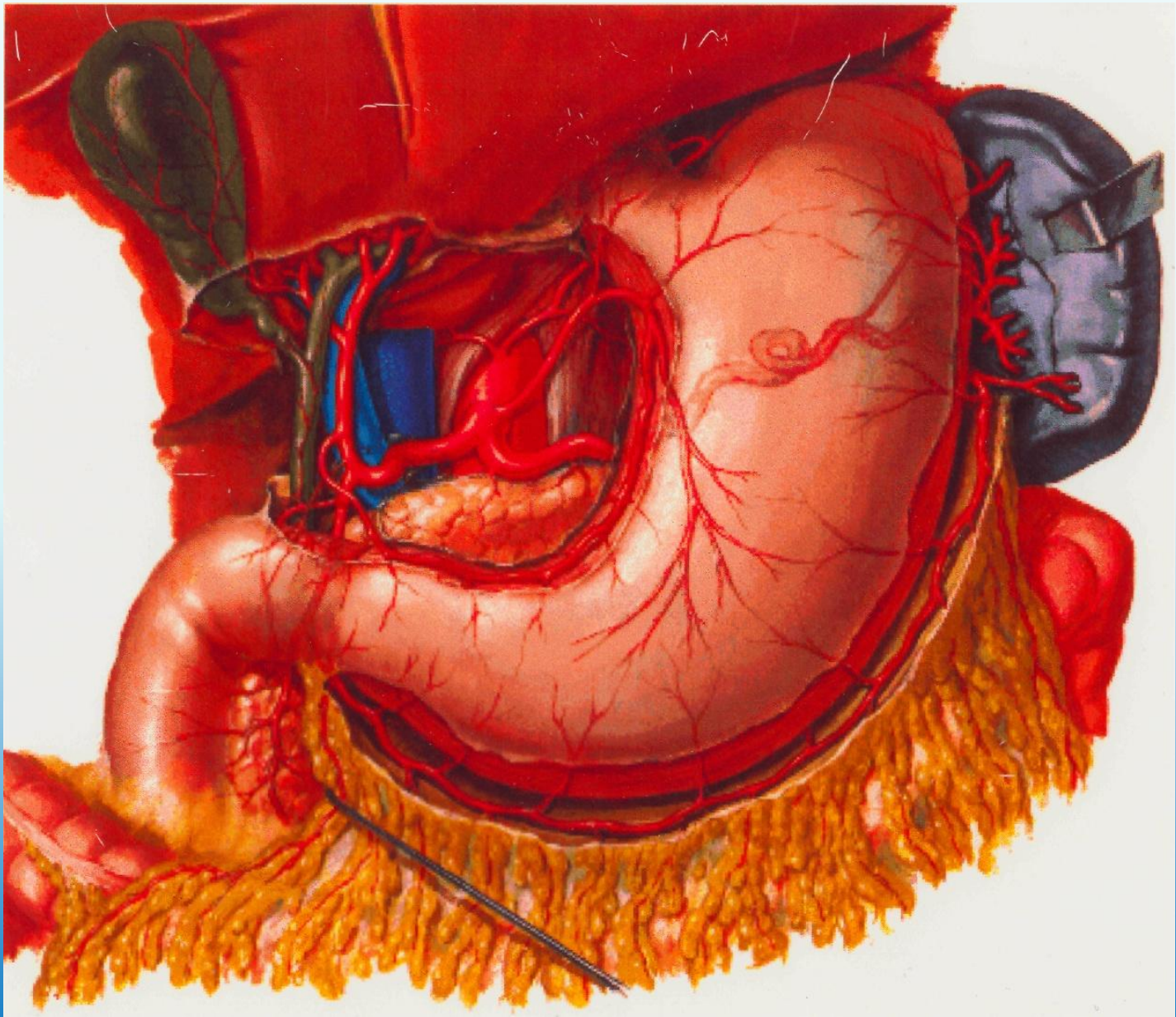
Выбор объема операции

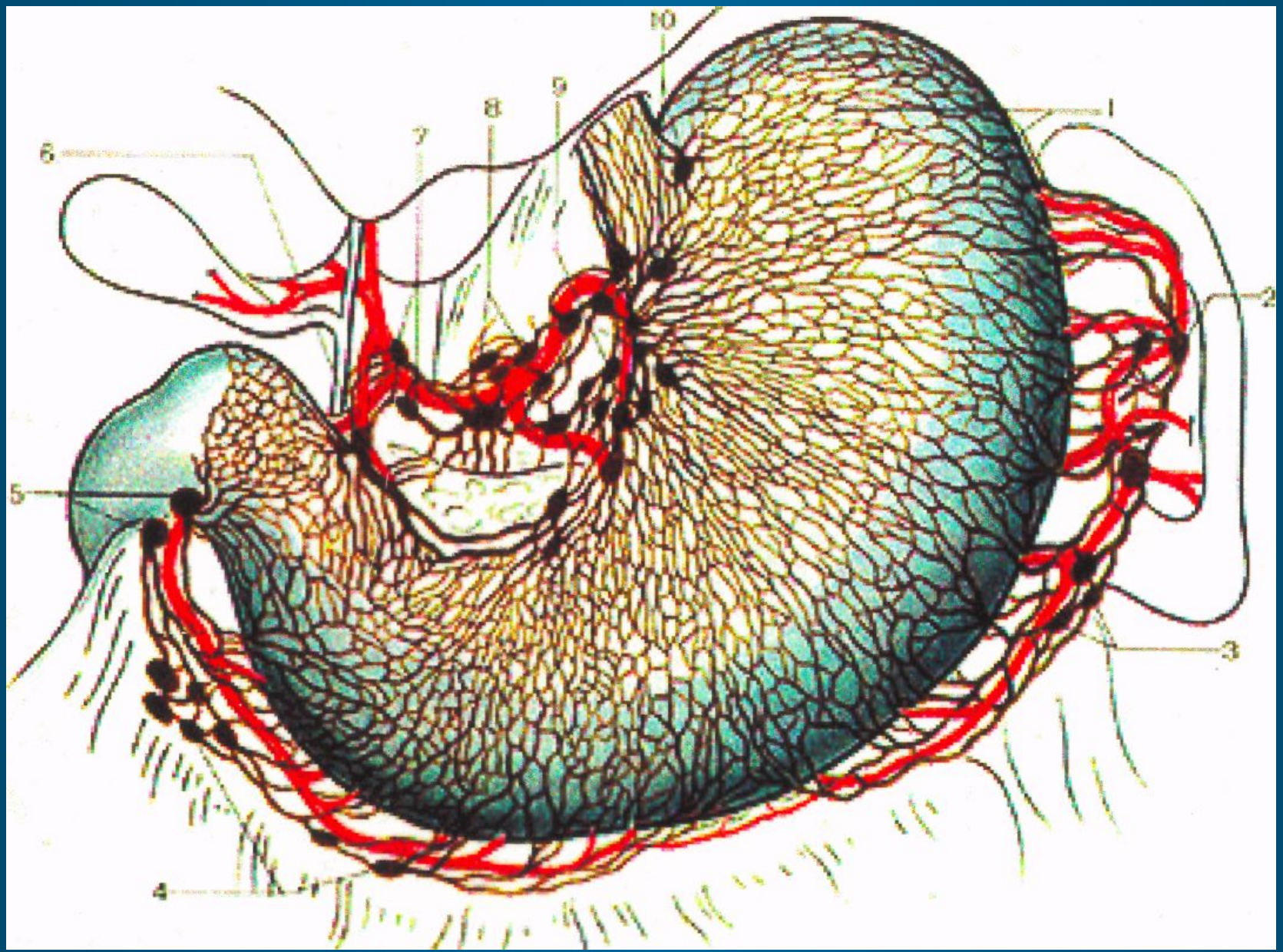
- При распространении на пищевод опухолей экзофитной и смешанной формы роста допустимым является отступление на **5 см** от пальпируемого края опухоли в проксимальном направлении
- При опухолях эндофитной формы роста распространение раковых клеток в проксимальном направлении может достигать **10-12 см** от видимого края опухоли.
- При вовлечении ретроперикардального сегмента пищевода целесообразно выполнять субтотальную резекцию пищевода.
- Морфологический контроль краев резекции обязателен

Выбор оперативного доступа

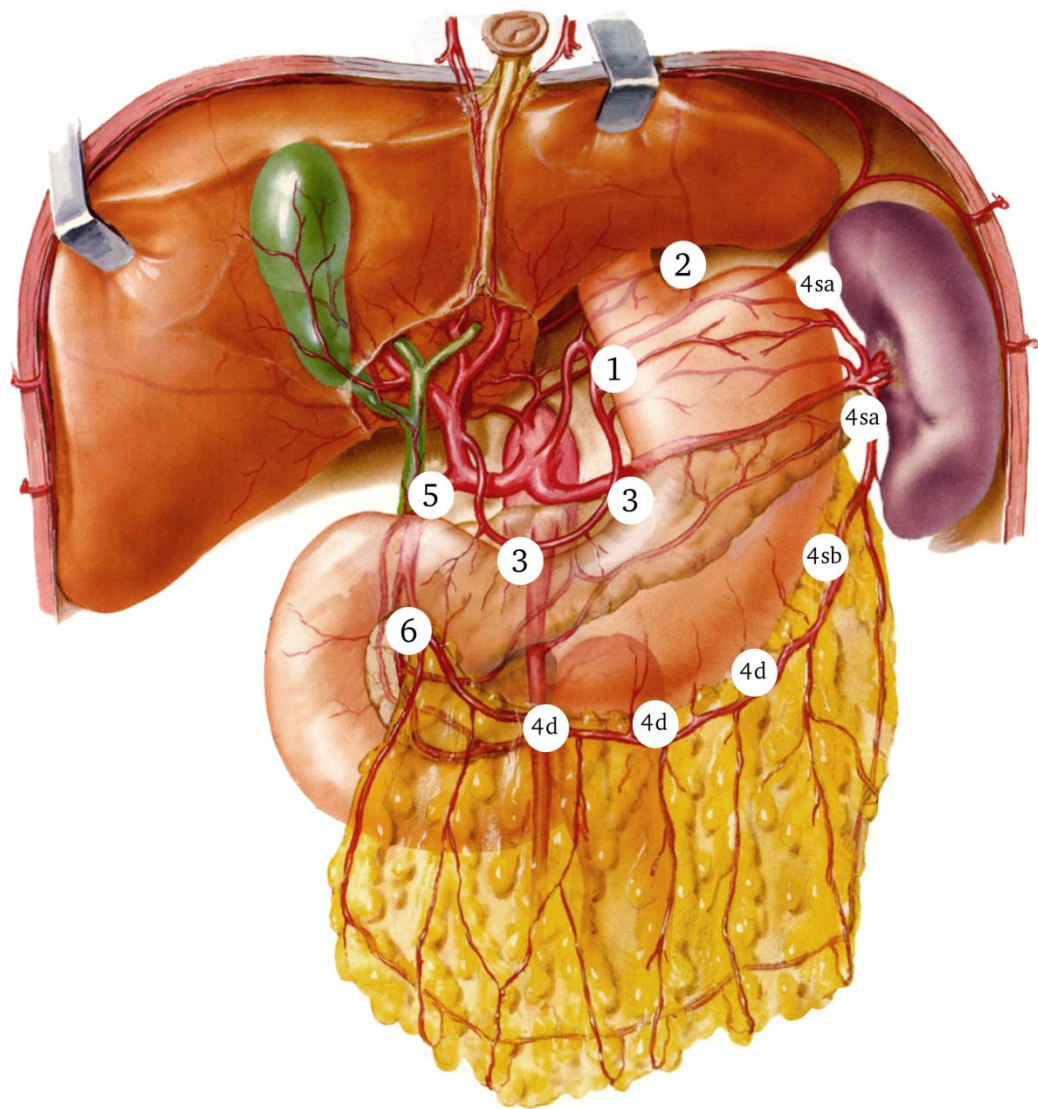
- При раке желудка без вовлечения розетки кардии выполняют верхнесрединную лапаротомию до тела грудины и широкую диафрагмотомию по Савиных.
- При опухолях, поражающих розетку кардии или переходящих на пищевод до уровня диафрагмы операцию производят из тораколапаротомного доступа в VI-VII межреберье слева.
- При распространении опухоли выше диафрагмы необходимо выполнение отдельной лапаротомии и торакотомии в V-VI межреберье справа.







Регионарные лимфатические узлы желудка N1



№1 правые паракардиальные

№2 левые паракардиальные

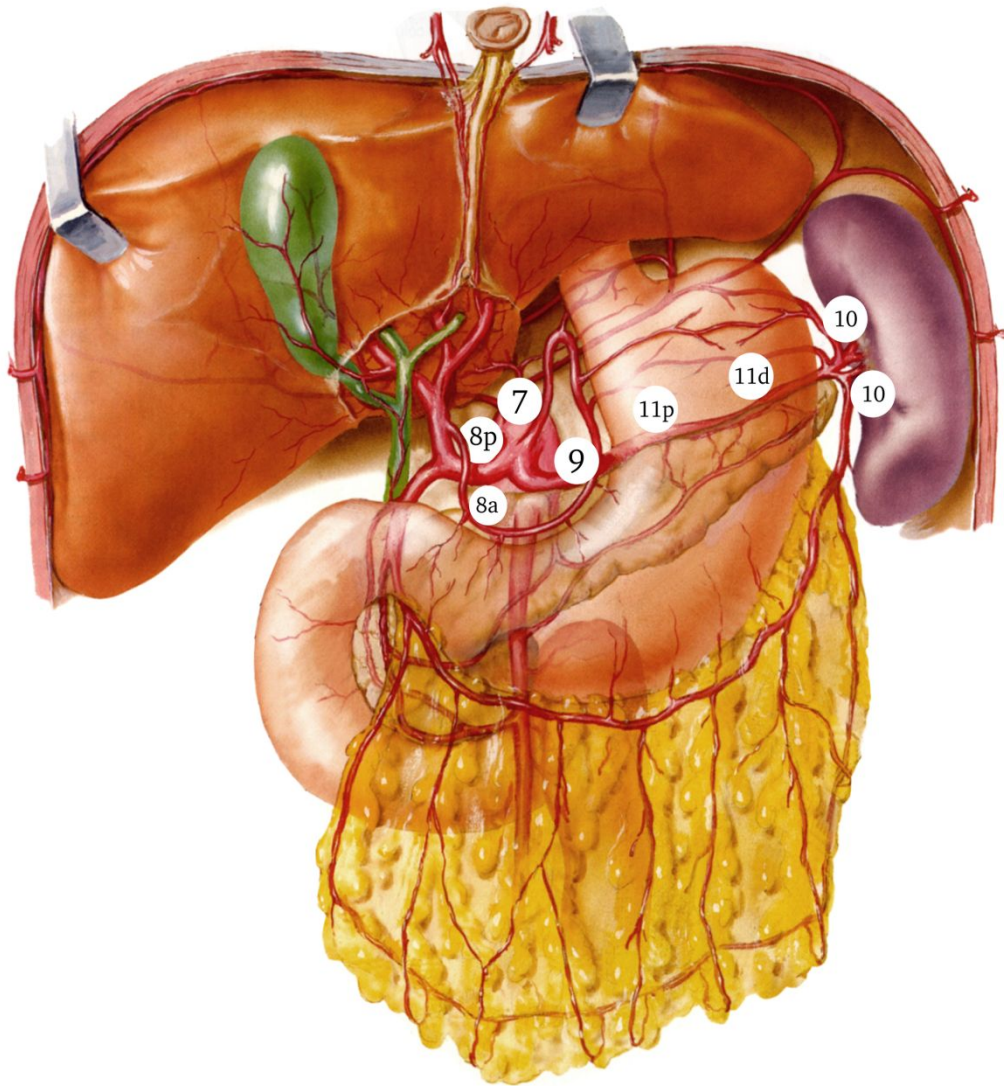
№3 вдоль малой кривизны

№4 большой кривизны

№5 надпривратниковые

№6 подпривратниковые

Регионарные лимфатические узлы желудка N2



№7 левой желудочной
артерии

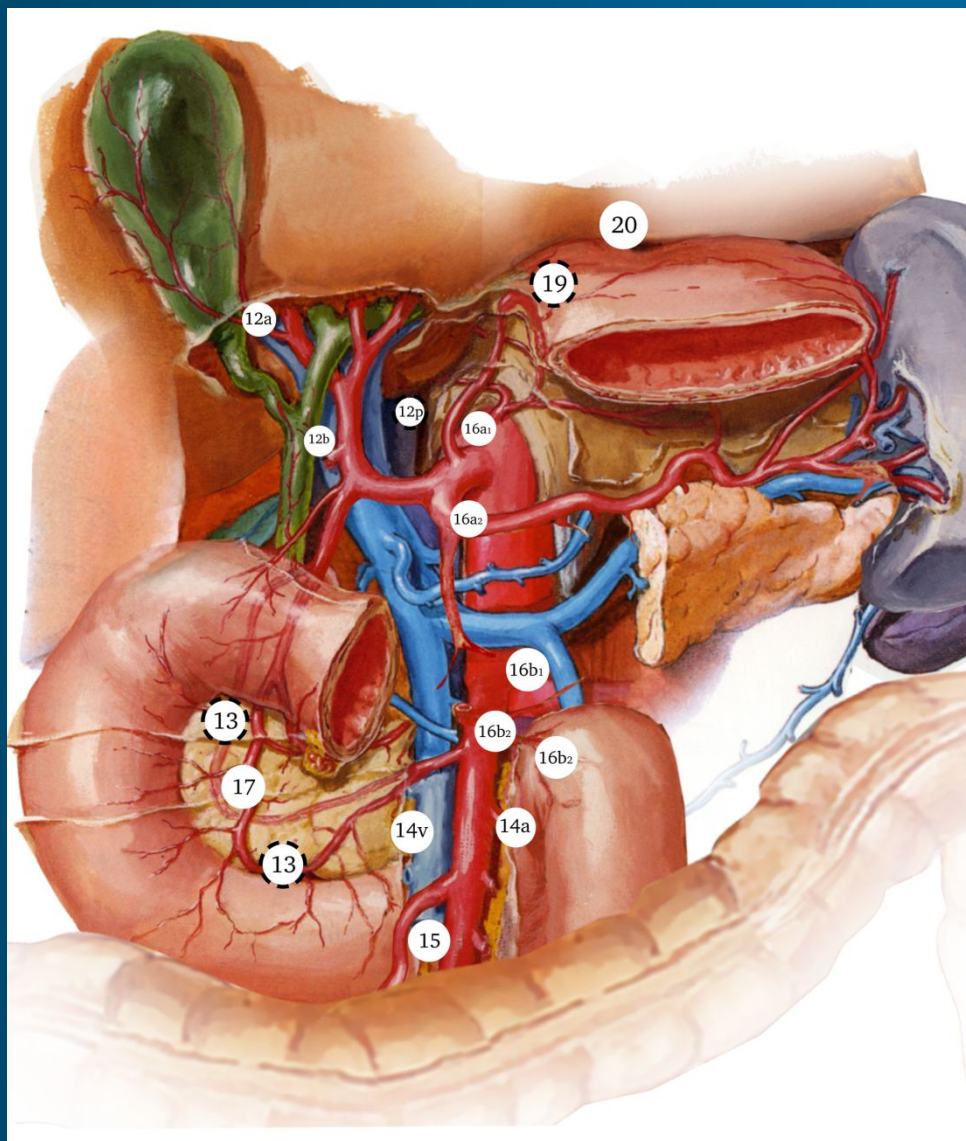
№8 общей печеночной
артерии

№9 чревного ствола

№10 ворот селезенки

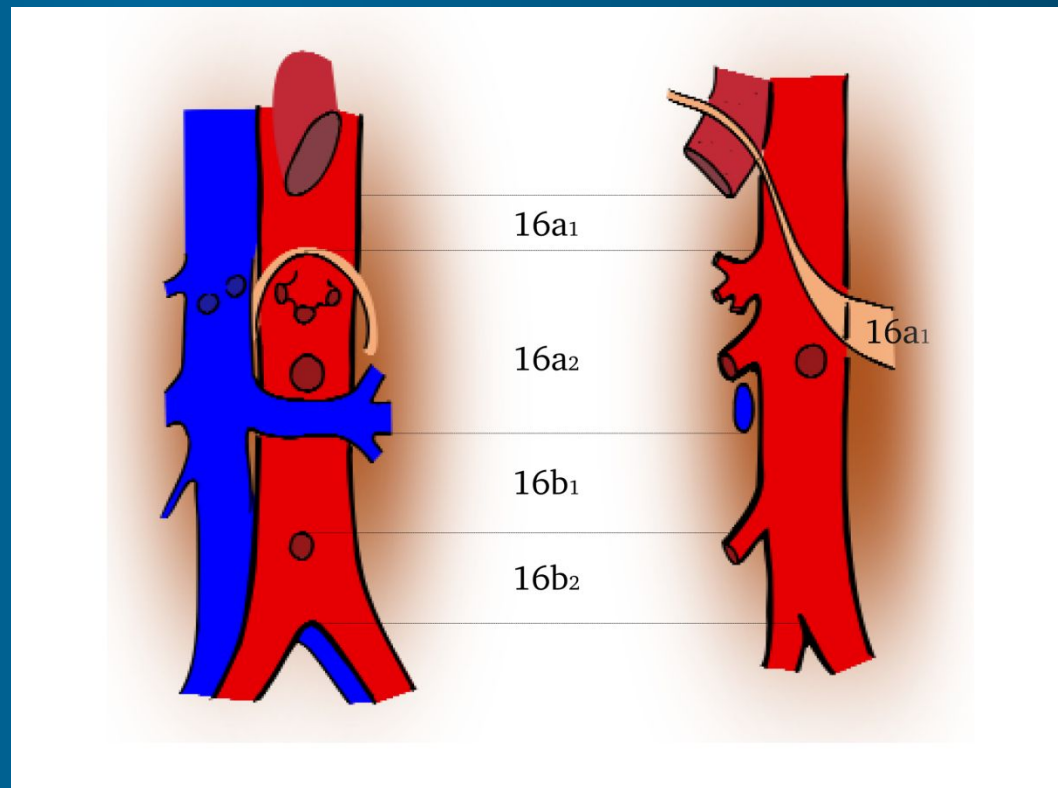
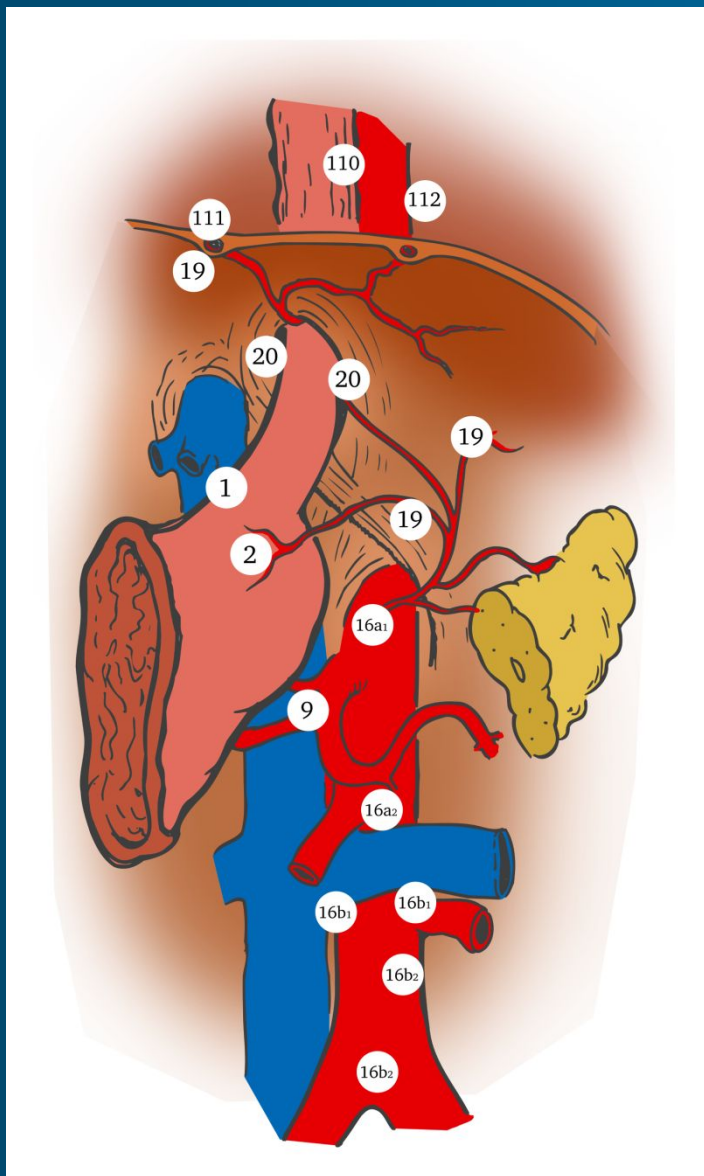
№11 селезеночной артерии

Регионарные лимфатические узлы желудка N3



- №12 печеночно-двенадцатиперстной связки
- №13 позади головки поджелудочной железы
- №14 верхних брыжеечных сосудов
- №15 - средних ободочных сосудов
- №16 - парааортальные ЛУ
- №17 передней поверхности головки поджелудочной железы
- №18 по нижнему краю поджелудочной железы
- №19 поддиафрагмальные ЛУ
- №20 пищеводного отверстия диафрагмы

Регионарные лимфатические узлы желудка (парааортальные ЛУ)



- №110 нижние параэзофагеальные
- №111 наддиафрагмальные
- №112 заднего средостения

Объемы лимфаденэктомии

№1 правые паракардиальные

№2 левые паракардиальные

№3 вдоль малой кривизны

№4 большой кривизны

№5 надпривратниковые

№6 подпривратниковые

№7 вдоль левой желудочной артерии

№8 вдоль общей печеночной артерии

№9 вокруг чревного ствола

№10 ворот селезенки

№11 вдоль селезеночной артерии

№12 печеночно-двенадцатиперстной связки

№19 поддиафрагмальные

№20 пищевода отверстия диафрагмы

№110 нижние параэзофагеальные

№111 наддиафрагмальные

№112 лимфатические узлы заднего средостения

№13 позади головки поджелудочной железы

№14 вдоль верхних брыжеечных сосудов

№15 вдоль средних ободочных сосудов

№16 парааортальные

№17 на передней поверхности головки поджелудочной железы

№18 по нижнему краю поджелудочной железы

D1

D2

D3

*при переходе на
пищевод*

Спленэктомия при раке желудка

Последств

ия:

- Увеличение количества гнойно-септических и инфекционных осложнений (поддиафрагмальные абсцессы, панкреатиты, плевриты, пневмонии)
- Иммунологические нарушения
- Отрицательное влияние спленэктомии на отдаленные результаты

Абсолютные показания к спленэктомии

- **врастание опухоли в селезенку**
- **врастание опухоли в дистальные отделы поджелудочной железы**
- **врастание опухоли в селезеночную артерию**
- **метастазы в паренхиму селезенки**
- **опухолевая инфильтрация желудочно-селезеночной связки в области ворот селезенки**
- **невозможность контроля гемостаза при нарушении целостности капсулы селезенки (техническая спленэктомия)**

Спленэктомия не показана

- ❑ локализация опухоли в нижней трети желудка
- ❑ локализация опухоли по передней стенке и малой кривизне желудка
- ❑ глубина инвазии T1 – T2

Классификация хирургических вмешательств

ТИП ВМЕШАТЕЛЬСТВА	ОБЪЕМ ЛИМФОДИССЕКЦИИ		
	N ₁	N ₂	N ₃
СТАНДАРТНАЯ ГАСТРЭКТОМИЯ D1	+	-	-
СТАНДАРТНАЯ РАДИКАЛЬНАЯ ГАСТРЭКТОМИЯ D2	+	+	-
РАСШИРЕННАЯ РАДИКАЛЬНАЯ ГАСТРЭКТОМИЯ D3	+	+	+

10-летние результаты D2 лимфодиссекции по сравнению с D1
(Hartgrink et al., 2004)

Параметры*	D1	D2
1. Локорегионарный рецидив	21%	19%
2. Локорегионарный рецидив + отдаленные метастазы	37%	26%
3. Отдаленные метастазы	11%	15%

*Все различия статистически не достоверны

Результаты D2/D3 лимфодиссекции по сравнению с D1 (D'Angelica et al., 2004)

Параметры*	D1	D2/D3
1. Локорегионарный рецидив	53%	56%
2. Перитонеальные метастазы	30%	27%
3. Гематогенные метастазы	49%	53%

*Все различия статистически не достоверны

Результаты D2/D3 лимфодиссекции по сравнению с D1 (Roviello et al., 2003)

Параметры*	D1	D2/D3
1. Локорегионарный рецидив	39%	27%
2. Перитонеальные метастазы	16%	18%
3. Кумулятивный риск развития рецидива	65%	70%

*Все различия статистически не достоверны

Комбинированные операции при раке желудка

- Разработана методология расширенных комбинированных операций при местнораспространенном раке желудка по типу верхней левой брюшной эквисцерации с резекцией поперечно-ободочной кишки, поджелудочной железы, диафрагмы, левой доли печени, надпочечника, почки

Комбинированные операции при раке желудка

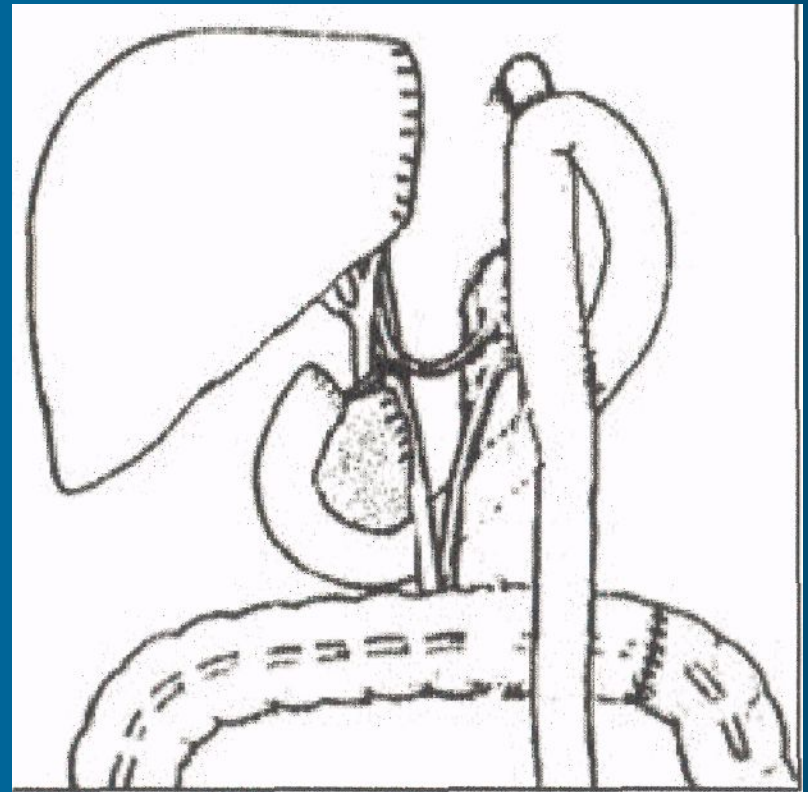
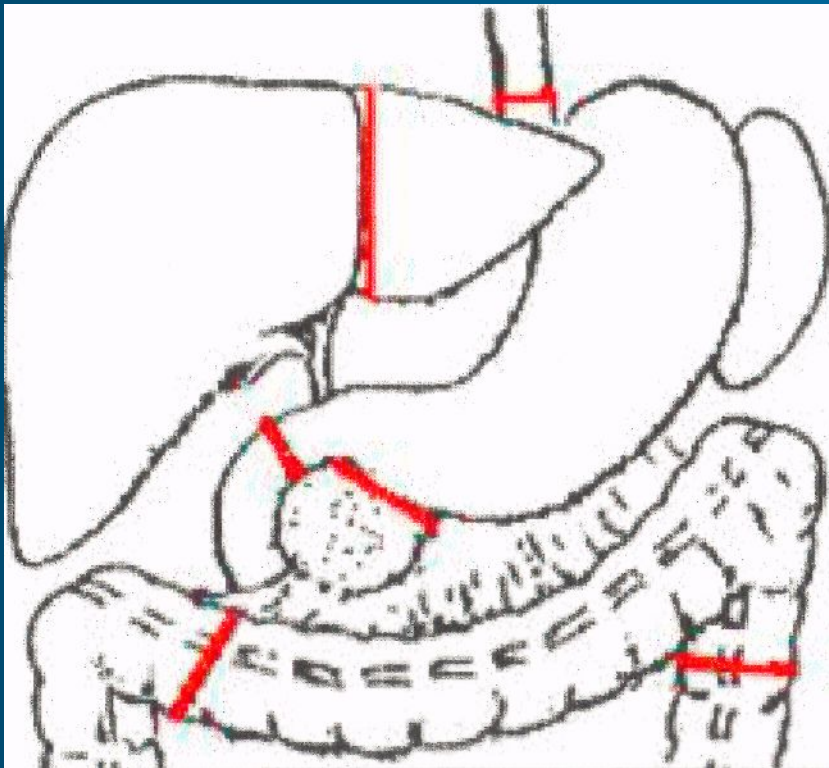


Схема резекции и реконструкции при верхней левой брюшной эквисцерации по поводу местно-распространенного рака желудка

Прогноз

Выживаемость после радикального хирургического лечения:

IA — 95%;

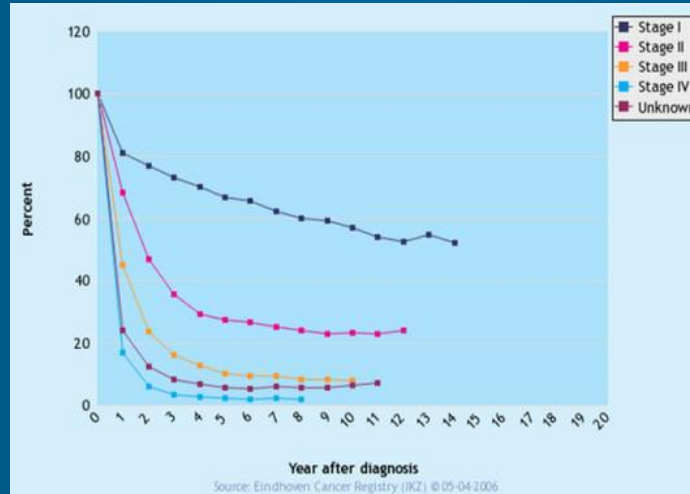
IB — 85%;

II — 54%;

IIIA — 37%;

IIIB — 11%;

IV — 7%.

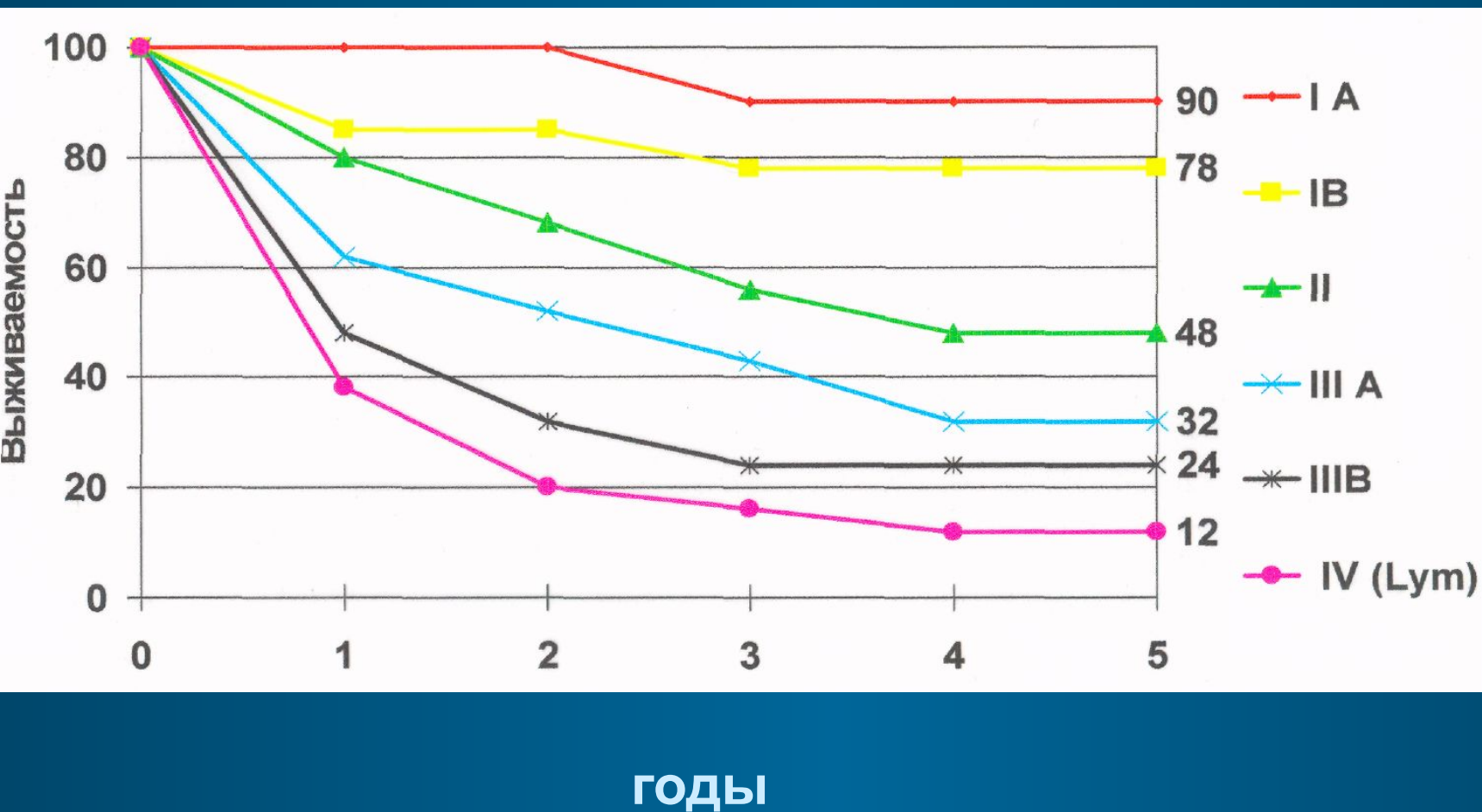


Факторы неблагоприятного прогноза:

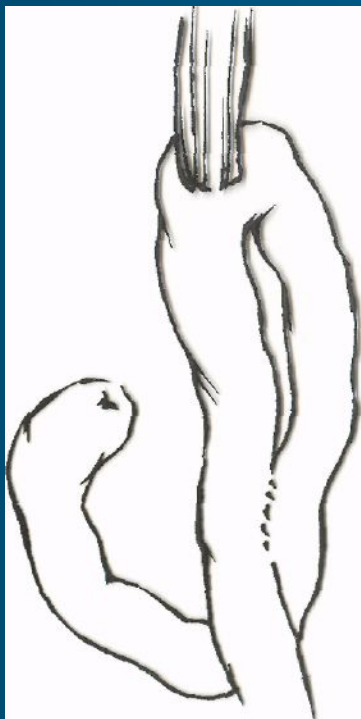
- наличие опухоли по краю резекции (R1/R2)
- диффузно-инфильтративная форма роста (*linitis plastica*)
- инвазия сосудов
- проксимальная локализация опухоли в желудке
- молодой возраст больного (до 40 лет)
- значительная потеря в весе до начала лечения

Выживаемость больных раком желудка после хирургического лечения (n=3212)

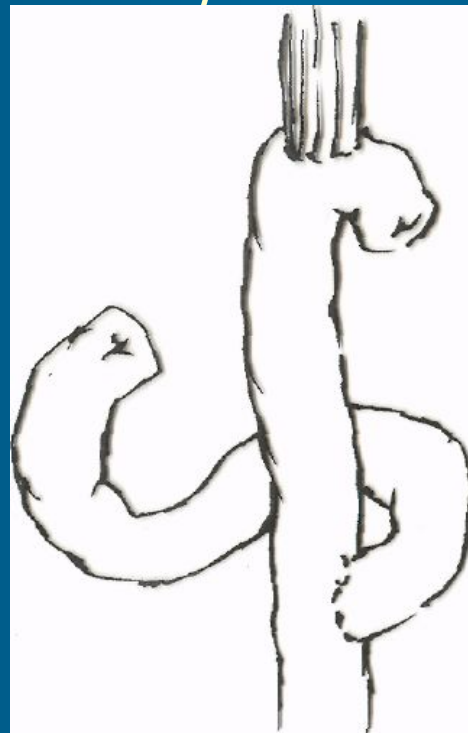
(Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н.Блохина РАМН)



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОПЕРАЦИИ *Варианты пластики после гастрэктомии*



Петлевая
пластика



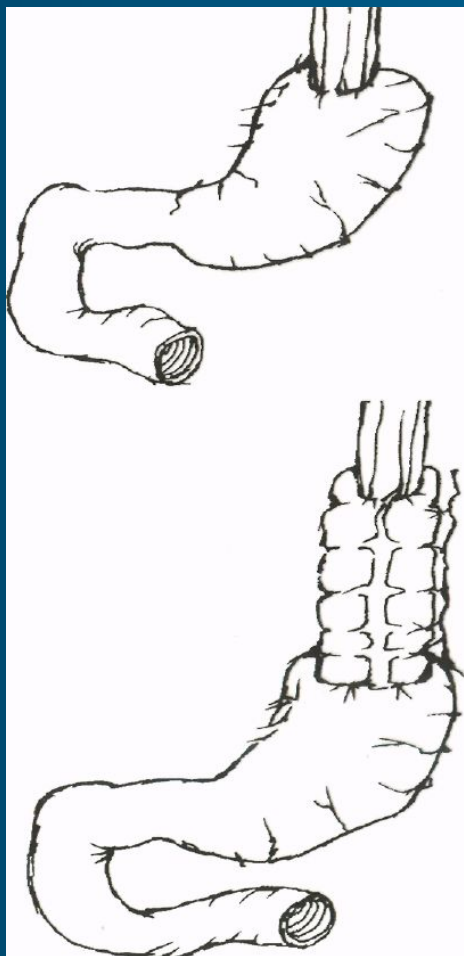
Пластика по
Roux-en-Y



Петлевой
резервуар

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОПЕРАЦИИ

Варианты пластики после проксимальной резекции желудка



После проксимальной резекции желудка используются методы эзофаго-гастростомии и интерпозиции петли толстой или тонкой кишки.

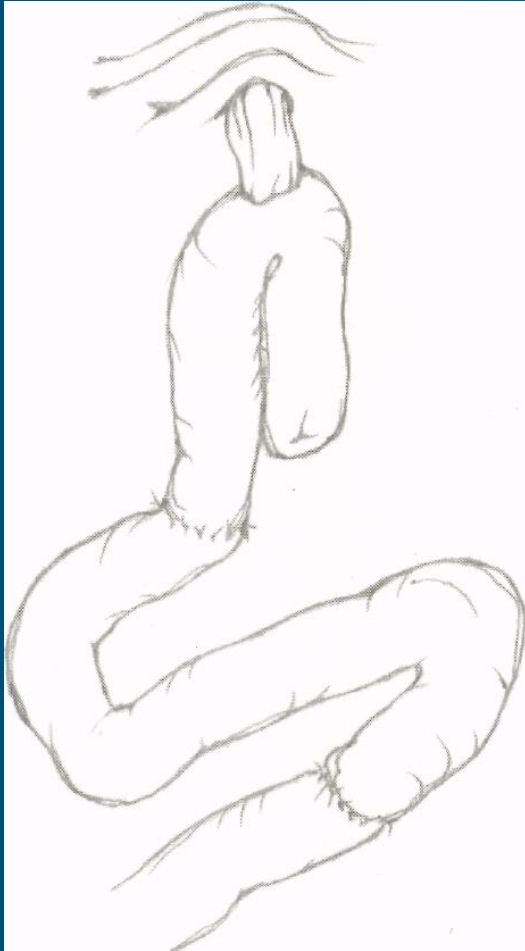
Слабым местом эзофагогастростомии является высокая частота рефлюкс-эзофагита.

С физиологической точки зрения метод интерпозиции является лучшим, а при длине интерпонируемой кишки 30 см и более риск рефлюкс-эзофагита минимальный.

Значение реконструкции

- Улучшение качества жизни пациентов за счет увеличения количества принимаемой пищи и уменьшения кратности питания;
- Стабилизации показателей массы тела;
- Профилактика пищеводного рефлюкса.

Методы реконструкции с включением 12-перстной кишки



Hunt-Lawrence-Rodino

Резектабельный рак желудка IV стадии

1. Циторедуктивные операции показаны:

- ✓ при местнораспространенном раке желудка IV стадии (T3N3),
- ✓ солитарном и единичных изолированных метастазах в печени
- ✓ ограниченной диссеминации по брюшине при возможности выполнения полной циторедукции R0.

2. После операции целесообразно проведение полихимиотерапии.

3. При массивном канцероматозе, множественных отдаленных метастазах, невозможности полной циторедукции R0 результаты хирургического лечения неудовлетворительные. Операции целесообразны только с паллиативной целью у больных с осложненным течением рака.

Химиотерапия

- Неoadъювантная
- Адъювантная
- Внутривнутрибрюшинная
 - а) интраоперационная
 - б) адъювантная
- Паллиативная

Адъювантная терапия

- Результаты хирургического лечения остаются малоудовлетворительными
- Адъювантная лучевая терапия, снижая частоту местных рецидивов, не улучшает выживаемость
- Адъювантная химиотерапия после радикальных операций лишь незначительно улучшает отдаленные результаты, что подтверждено многочисленными исследованиями
 - Hermans et al, 1993, 11 исследований, n=2096
 - Earle and Maroun, 1999, 13 исследований, n=1990

Адьювантная терапия

- В 2007 году опубликованы результаты Японского рандомизированного исследования, изучавшего эффективность адьювантной монокимиотерапии новым пероральным химиопрепаратом из группы фторпиримидинов – S-1
- Препарат назначали перорально по 80 мг/кв.м в день в течение года после радикальной операции при раке желудка II-III стадий. Длительность одного курса составляла 4 недели с 2 недельным перерывом.
- Анализ отдаленных результатов показал достоверное увеличение 3-летней выживаемости больных, получавших адьювантную химиотерапию препаратом S-1, с 70,1% до 80,1%.⁹⁹

Периоперационная химиотерапия

Рандомизированное исследование MAGIC

- Лечение включало в себя 3 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме **ЕСF** (эпирубицин, цисплатин, 5-ФУ) с последующей операцией и еще тремя курсами химиотерапии по аналогичной схеме.
- Исследование продемонстрировало достоверное повышение 5-летней выживаемости с **23** до **36%** в группе комбинированного лечения.

*Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.
Perioperative chemotherapy versus surgery
alone for resectable gastroesophageal cancer.
N Engl J Med 2006;355:11-20*

Адьювантная химиолучевая терапия

Межгрупповое рандомизированное
исследование (INT-0116). **603** пациента с
резектабельным раком желудка

хирургия + адьювантная терапия
либо

только хирургия

Режим адьювантной терапии:

- 1 курс 5-ФУ + лейковорин
- лучевая терапия 45 Гр (25 дней) + 5ФУ / лейковорин в 1, 4, 23 и 25 дни облучения
- 2 курса химиотерапии 5-ФУ / лейковорин

Адьювантная химиолучевая терапия

Эффективность:

- безрецидивная 3-летняя выживаемость **49%** против **32%**
- 3-летняя выживаемость **52%** против **41%**
- медиана выживаемости **35** против **28** месяцев

- Критический анализ исследования INT-0166 показал, что объем хирургического лечения был неадекватным у большинства больных. Так расширенная лимфаденэктомия D2 была выполнена лишь у 10% больных, стандартная лимфаденэктомия D1 – 36%, а у 54% больных объем лимфодиссекции характеризовался как D0.
- На этом фоне частота местных рецидивов в группе только хирургического лечения достигала 64%, что значительно хуже результатов лечения рака желудка в Европе и Японии.
- В группе больных, которым была выполнена лимфаденэктомия D2, не было отмечено достоверного увеличения выживаемости в результате комплексного лечения.

Адьювантная химиолучевая терапия

- В исследование включено 990 больных.
- Основная группа (544) – D2 операция + ХЛТ (схема аналогична INT 0116), контроль – только D2 операция (446)
- Результаты:

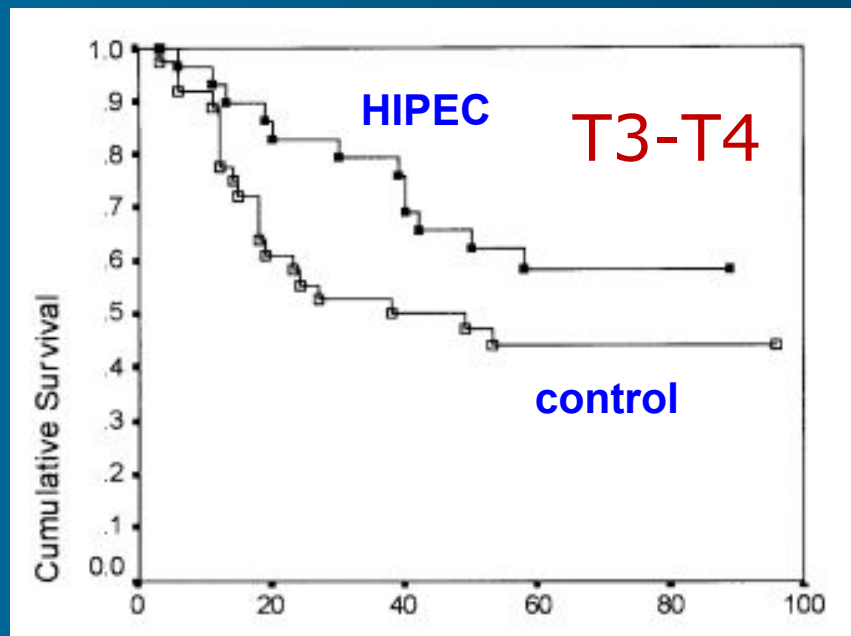
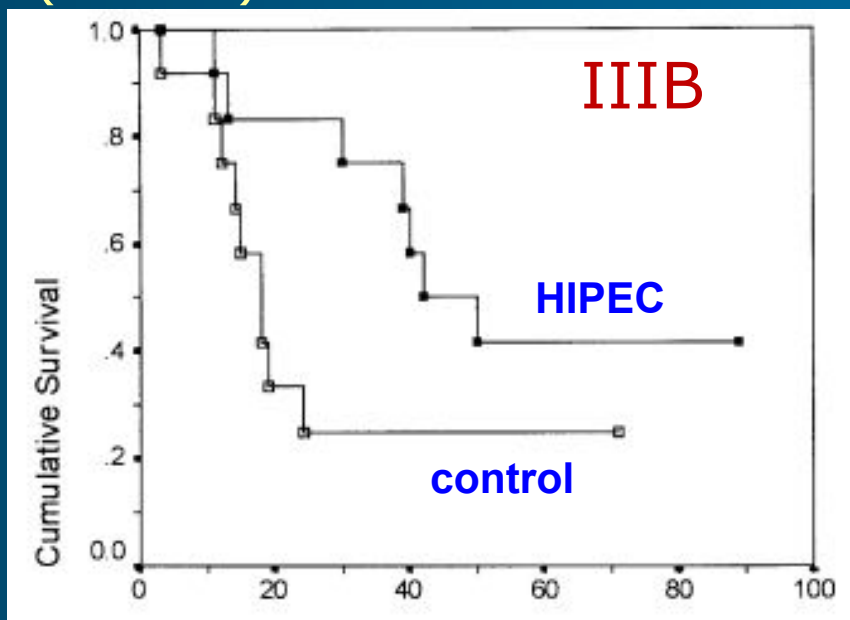
Показатель	операция + ХЛТ	операция	p
Общая выживаемость	57%	51%	0,02
DFS	54,5%	47,9%	0,016
II	76,2%	66,0%	0,04
IIIA	57,4%	42,3%	0,001
IIIB	39,6%	17,5%	0,004
IV (M0)	26,3%	11,3%	0,015
Местные рецидивы	14,9%	21%	0,005

Kim S., Lim DH., Lee J., et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Dec 1;63(5):1279-85

Внутрибрюшная гипертермическая химиотерапия (HIPEC) при раке желудка

- Профилактика канцероматоза при раке желудка с инвазией серозного покрова

Kim et al. 2001
(n=103)



5-летняя выживаемость при опухолях с инвазией серозы (исключая IV стадию) увеличилась с 44,4% до 58,5%, а при III B стадии – с 25% до 41,7%.

Паллиативная химиотерапия рака желудка

- Монохимиотерапия редко приводит к ремиссии
- Полихимиотерапия более эффективна, но увеличивает токсичность и стоимость лечения
- Химиотерапия рака желудка в монорежиме 5-фторурацилом

Современные схемы химиотерапии рака желудка IV стадии

Схема лечения	Доза цитостатика на курс, мг/м ²	Периодичность введения препаратов
ELF Этопозид Лейковорин 5-фторурацил	120 мг/м ² в/в 1-3 дни 300 мг/м ² в/в 1-3 дни 500 мг/м ² в/в 1-3 дни	Цикл повторяют каждые 3-4 недели
PELF Цисплатин Эпирубицин Лейковорин 5-фторурацил	40 мг/м ² в/в 1-й и 5-й дни 30 мг/м ² в/в 1-й и 5-й дни 100 мг/м ² в/в 1-й и 4-й дни 300 мг/м ² в/в 1-й и 4-й дни	Цикл повторяют каждые 4 недели
EAP Этопозид Доксорубицин Цисплатин	100 мг/м ² в/в 4-6 дни 20 мг/м ² в/в 1-й и 7-й дни 40 мг/м ² в/в 2-й и 8-й дни	Цикл повторяют каждые 4 недели
DCF Доцетаксел Цисплатин 5-фторурацил Лейковорин	75 мг/м ² в/в 1-3 дни 75 мг/м ² в/в 1-3 дни 375 мг/м ² в/в 1-3 дни 20 мг/м ² в/в 1-3 дни	Цикл повторяют каждые 3 недели
XP Капецитабин Цисплатин	2000 мг/м ² /сутки per os в два приема в течение 14 дней 75 мг/м ² в/в 1-й день	Цикл повторяют каждые 3 недели

Паллиативная химиотерапия

- Медиана продолжительности жизни больных с диссеминированным раком желудка при химиотерапевтическом лечении не превышает 8-12 месяцев.
- Перспективными могут считаться режимы комбинированной химиотерапии с включением таргетных препаратов

Лучевая терапия рака желудка

- В неоадьювантном режиме в СОД 40 Гр. повышает резектабельность (с 79 до 89%, $p < 0,01$) и улучшает 5-летние и 10-летние отдаленные результаты лечения кардиального рака (Zhang et.al., 1998)
- Предоперационная лучевая терапия по схеме динамического фракционирования на фоне применения капецетабина в дозе 1650 мг/м² привела к терапевтическому патоморфозу 2-3 степени у 86% больных (Слугарев В.В. и др., 2005).
- Послеоперационная химио-лучевая терапия у больных с неблагоприятным прогнозом (T₂₋₄N⁺) при 3-х годовичном наблюдении достоверно увеличила выживаемость больных по сравнению с больными, получившими только хирургическое лечение.

**Благодарю за
внимание!**