

УДК 616.33-006.6-07

Скрининг и тактика ведения больных ранним раком желудка

С.В. Кашин, Р.О. Куваев, Е.Л. Закревская, Д.В. Завьялов

(Ярославская государственная медицинская академия,
Ярославская областная клиническая онкологическая больница)

Endoscopic resection of mucosa and dissection of submucosal layer at early stomach cancer.

S.V. Kashin, R.O. Kuvayev, Ye.L. Zakrevskaya, D.V. Zav'yalov

Цель обзора. Рассмотреть современную тактику ведения больных ранним раком желудка.

Основные положения. В настоящее время рак желудка по-прежнему занимает одно из лидирующих позиций в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. Основной путь к снижению его распространенности – это диагностика и своевременная терапия предопухоловой патологии, прежде всего хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. Выявление рака желудка на ранних стадиях и его адекватное лечение улучшают прогноз.

Скрининг бессимптомного населения и обследование групп риска являются эффективными подходами в распознавании раннего рака желудка. Из всех методов диагностики высококвалифицированное эндоскопическое исследование считают наиболее эффективным.

Важным этапом ведения больных ранним раком желудка является эндоскопическая резекция опухоли. В последние годы в практику клиник во многих странах мира стала широко внедряться новая методика – эндоскопическая резекция с диссекцией подслизистого слоя.

Ключевые слова: рак желудка, скрининг, эндоскопическая резекция, эндоскопическая диссекция, гастроскопия, атрофический гастрит, кишечная метаплазия, *Helicobacter pylori*.

The aim of review. To present possible management approach for patients with early stomach cancer.

Original positions. Nowadays morbidity and mortality due to stomach cancer still occupies the leading positions all over the world. The main way to decrease its prevalence is diagnostics and well-timed treatment of preneoplastic states, first of all – chronic atrophic gastritis associated to *Helicobacter pylori* infection. Revealing of stomach cancer at early stages and adequate treatment of patients improve the prognosis.

Screening diagnostics of the asymptomatic population and investigation of risk groups are efficient approaches in detection of early stomach cancer. Of all diagnostic methods high quality endoscopic investigation is considered to be the most effective.

The important stage of management of patients with early stomach cancer is endoscopic resection of tumor. In the last years in practice of clinics in many countries of the world new procedure – endoscopic submucosal resection began to be introduced widely.

Key words: stomach cancer, screening diagnostics, endoscopic resection, endoscopic dissection, gastroscopy, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, *Helicobacter pylori*.

Кашин Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Ярославской государственной медицинской академии, заведующий отделением оперативной и диагностической эндоскопии Ярославской областной клинической онкологической больницы. Контактная информация для переписки: s_kashin@mail.ru; 150049, г. Ярославль, проспект Октября, д. 67

Куваев Роман Олегович – врач-гастроэнтеролог, врач-эндоскопист отделения оперативной и диагностической эндоскопии Ярославской областной клинической онкологической больницы. Контактная информация для переписки: kuvayev_roman@mail.ru; 150049, г. Ярославль, проспект Октября, д. 67

Несмотря на стабильное снижение заболеваемости и летальности, *рак желудка* (РЖ) продолжает оставаться актуальной проблемой. В мире ежегодно диагностируется около 1 млн новых случаев РЖ. Он занимает четвертое место среди самых распространенных онкозаболеваний и второе место среди причин смерти от онкопатологии. Прогноз зависит от стадии заболевания: 5-летняя выживаемость больных раком желудка составляет 25–30%, однако этот показатель у больных ранним раком желудка после оперативного лечения достигает 95%. К сожалению, более 40% всех случаев рака желудка диагностируется на IV стадии. Ранний рак составляет лишь 5–10% от общего числа больных РЖ в Европе, США и России, в то время как в Японии этот показатель достигает 50%.

В последние годы частота этого заболевания в развитых странах постепенно снижается. Согласно данным проекта GLOBOCAN 2008, результаты которого были представлены в 2010 г. Международным агентством исследований рака,

самая высокая заболеваемость и смертность по-прежнему регистрируются в странах Восточной Азии. В США и Западной Европе эти показатели заметно ниже. Россия в структуре мировой заболеваемости и смертности занимает промежуточное положение [6].

Диагностика и своевременная терапия предопухолевого патологического процесса — основной путь к снижению заболеваемости и смертности, а выявление рака желудка на ранних стадиях и его адекватное лечение улучшают прогноз. Поскольку карциногенез является длительным процессом, это дает возможность выявить ранние формы рака с помощью скрининга. По определению ВОЗ, скрининг — это идентификация заболевания или дефекта с помощью тест-исследований, которые могут проводиться быстро и в массовом порядке.

Одна из самых известных программ скрининга рака желудка проводится в Японии. Она является общенациональной программой с 80-х годов прошлого столетия и состоит из нескольких этапов: крупнокадровая флюорография, эндоскопическое

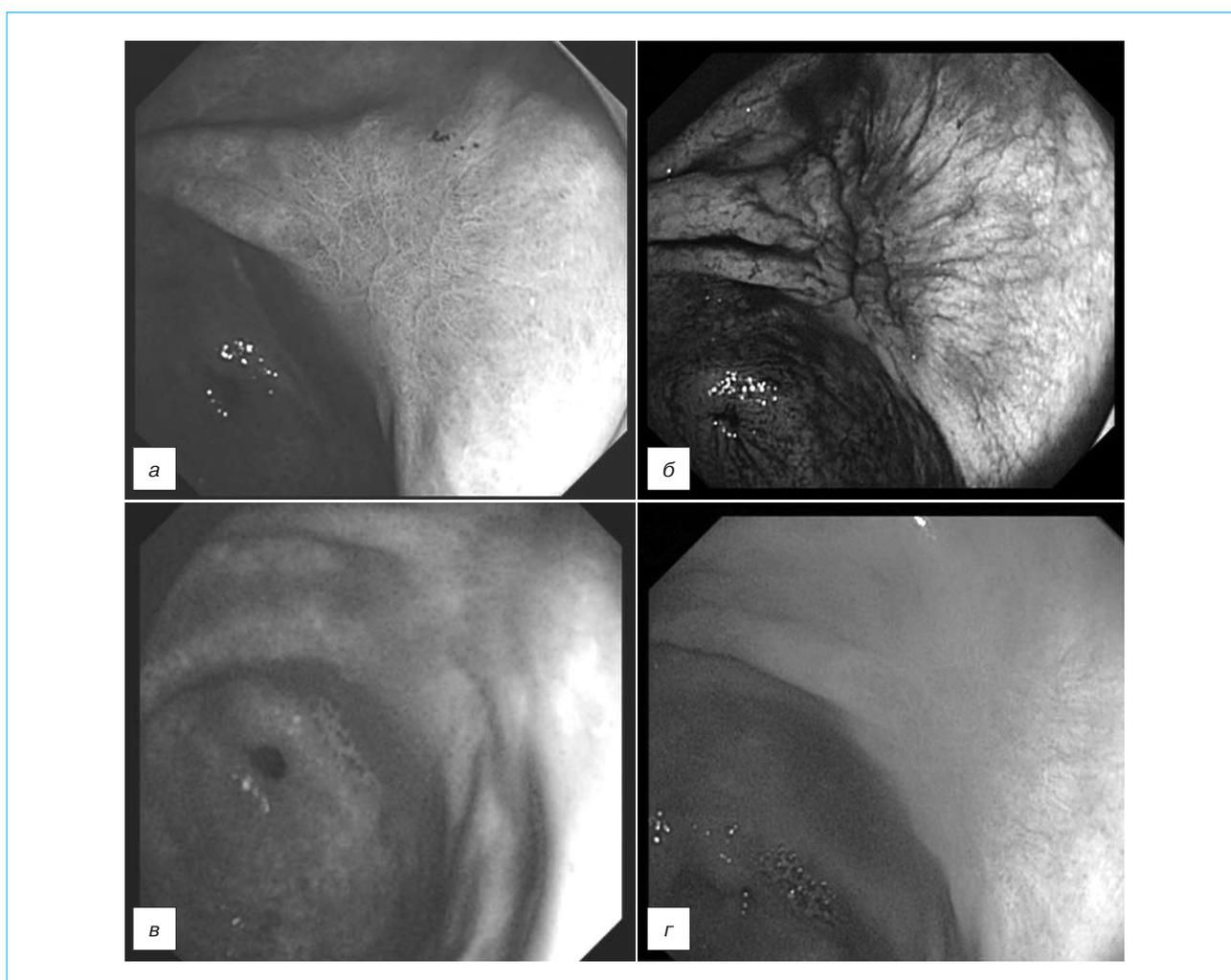


Рис. 1. Различные эндоскопические методики в диагностике раннего рака
а — обычная эндоскопия в белом цвете; б — хромоэндоскопия с индигокармином; в — аутофлуоресцентная эндоскопия; г — узкоспектральная эндоскопия

исследование, морфологическое исследование, установление диагноза, лечение больного или наблюдение за ним. Результаты этой программы впечатляют: 16 выявленных случаев рака желудка на 1000 бессимптомного населения, 65% из них — ранний рак [8]. В других странах с высокими показателями заболеваемости и смертности, прежде всего странах Азии, также используются различные программы скрининга.

Наиболее изученным методом скрининга рака желудка является фотофлюорография. Применение этого метода позволяет снизить смертность на 40–60%, в связи с чем он может быть рекомендован для популяционного скрининга. Выявляемость рака желудка при эндоскопическом исследовании в 2,7–4,6 раза выше по сравнению с флюорографией, а применение новых методик позволяет еще больше увеличить выявляемость рака. Однако нет достоверных данных по влиянию этого метода на смертность, поэтому гастроскопия может быть рекомендована только для индивидуального скрининга. Перспективным неинвазивным методом скрининга является исследование уровня сывороточных пепсиногенов. Он отдельно или в сочетании с определением антител к *H. pylori* может быть применим для выявления групп риска [4].

Аденокарцинома желудка всегда развивается в слизистой оболочке. «Золотым стандартом» диагностики структурных изменений последней является эндоскопическое исследование с биопсией. Согласно российским и американским рекомендациям по вторичной профилактике рака желудка, эндоскопическое исследование целесообразно проводить после 50 лет каждые 2–3 года в бессимптомной популяции в рамках индивидуального скрининга. При наблюдении пациентов с атрофией и кишечной метаплазией, так называемых «групп риска», оптимально ежегодное наблюдение. J.L. Whiting и соавт. в своем исследовании показали, что такое наблюдение позволяет выявить наибольшее количество новых случаев рака на ранней стадии и непосредственно улучшает выживаемость больных [13].

В клинической практике используются различные эндоскопические методики для поиска раннего рака желудка, уточняющей диагностики неопластических изменений, позволяющих определить их характер и границы, а также для оценки глубины поражения (рис. 1). Хромоскопия, окраска слизистой оболочки с помощью красителей — базовая методика распознавания предраковых изменений и раннего рака желудка. Хромоскопия с использованием 0,2% раствора индигокармина позволяет контрастировать рельеф и незначительные изменения слизистой оболочки и является эффективным и недорогим способом оценки границ патологических участков. Методика окраски 0,5% раствором метиленового синего основана на

абсорбции красителя в очагах кишечной метаплазии и дисплазии эпителия желудка [1].

Узкоспектральная эндоскопия (Narrow Band Imaging — NBI) — это новая оптическая диагностическая методика, основанная на использовании специальных оптических фильтров, суживающих спектр световой волны. Обычные эндоскопические системы используют практически весь видимый световой спектр от 400 до 800 нм. Новая система использует преимущества в основном двух световых волн длиной 415 и 445 нм в диагностике сосудистых структур слизистой оболочки *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), так как указанные световые волны хорошо поглощаются гемоглобином. Это позволяет получить детальное изображение сосудистого рисунка тканей, его изменений, характерных для патологических участков воспалительного генеза, а также для предраковых заболеваний и ранних форм рака. К тому же новая эндоскопическая система повышает контрастность изображения, что создает эффект «виртуальной хромоскопии», который может быть применим в точной оценке границ патологического образования [9].

С помощью увеличительной эндоскопии можно осмотреть патологический участок с более чем 100-кратным оптическим увеличением и детально его структуру и точные границы. Совместное применение увеличительной и узкоспектральной эндоскопии дает возможность более подробно оценить ямочный и сосудистый рисунок исследуемого участка. Высокая специфичность и чувствительность этих методов в диагностике структурных изменений тканей при ранних формах рака и предраковых изменениях эпителия желудка позволяет считать эти методики «оптической биопсией» [9].

Новейшей перспективной методикой эндоскопической диагностики является аутофлуоресцентная эндоскопия (Autofluorescence Imaging — AFI), основанная на феномене естественной флуоресценции (аутофлуоресценции) эндогенных веществ — флуорофоров слизистой оболочки ЖКТ. Организм человека содержит большое число молекул, обладающих феноменом аутофлуоресценции. В аспекте применения этого феномена в эндоскопической диагностике опухолей пищеварительной системы наиболее важными представляются такие соединения, как коллаген, эластин, восстановленная форма никотинамидинуклеотидфосфата, флавинадениндинуклеотидрибофлавин-51-аденозиндифосфат, порфирины.

При применении рассматриваемого метода в нормальной слизистой оболочке возбуждающий свет с короткой длиной волны достигает подслизистого слоя и вызывает естественное флуоресцентное свечение эндогенных флуорофоров (прежде всего коллагена, обладающего зеленым свечением), которое без значительного поглоще-

Влияние эрадикационной терапии на степень атрофии кишечной метаплазии

Исследование	Длительность наблюдения	Атрофия	Кишечная метаплазия
Sato K. et al., 1998	12–33 мес	Регрессия не доказана	Регрессия не доказана
Salih B.A. et al., 2005	1 год	Регрессия не доказана	Регрессия не доказана
Sung J.J. et al., 2000	1 год	Предотвращение прогрессирования	Предотвращение прогрессирования
Lu B. et al., 2005	3 года	Регрессия	Предотвращение прогрессирования
Leung W. et al., 2004	5 лет	Предотвращение прогрессирования	Предотвращение прогрессирования
Ohkusa T. et al., 2001	1 год	Регрессия	Регрессия
Ito M. et al., 2002	5 лет	Регрессия	Регрессия
Rokkas T. et al., 2007	Мета-анализ	Регрессия	Регрессия не доказана

ния слизистой оболочкой воспринимается матрицей эндоскопа. Участки с утолщенной слизистой оболочкой, в первую очередь опухолевая ткань, в значительной степени поглощают естественную флуоресценцию, вследствие чего возникает пурпурная или фиолетовая окраска патологических участков (рис. 2) [12].



Рис. 2. Принцип получения изображения при осмотре в режиме аутофлуоресценции

Применение режима аутофлуоресценции возможно при использовании специальных эндоскопических систем, таких как «Luciga» фирмы «Olympus» (Япония). Осмотр в различных режимах позволяет получить всестороннюю оценку различных характеристик слизистой оболочки и служит удобным инструментом для эндоскопического скрининга рака желудка. Тримодальная эндоскопия дает возможность сочетать осмотр в белом свете для обычного исследования, аутофлуоресцентный режим — для поиска патологических очагов и узкоспектральный режим — для детального изучения найденных изменений.

Профилактика рака желудка может осуществляться на различных этапах и ключевым инструментом в ней является эрадикация *H. pylori*. Антигеликобактерная терапия важна как в рамках первичной профилактики — до развития атрофии и кишечной метаплазии, так и на этапе вторичной профилактики — для предотвращения перехода предопухолевой патологии в рак. Выделяют и

третичную профилактику — для предотвращения развития метахронного рака и рецидива опухоли после хирургического или эндоскопического лечения. В 2009 г. ведущими японскими специалистами были разработаны рекомендации по ведению пациентов с геликобактерной инфекцией, отличающиеся более радикальными подходами к эрадикации [3]. Согласно этим рекомендациям, эрадикационная терапия полезна не только для лечения и предотвращения развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, но и для предотвращения распространения этой инфекции.

В отношении влияния эрадикации *H. pylori* на атрофию и кишечную метаплазию опубликовано значительное количество работ (см. таблицу). Их результаты противоречивы, однако, как показывает мета-анализ данных до 2006 г., опубликованный T. Rokkas и соавт., в большинстве исследований отмечается положительное влияние эрадикации на степень атрофии и остановку прогрессирования кишечной метаплазии [11]. Существуют также отдельные исследования, показывающие возможность регрессии кишечной метаплазии.

Исходя из приведенных данных, с помощью эрадикации *H. pylori* развитие рака желудка может быть остановлено. Именно поэтому, по мнению японских специалистов, эрадикационная терапия настоятельно рекомендуется пациентам с атрофическим гастритом. При развитии атрофии важным фактором успеха в лечении является не столько снижение кислотности, сколько нормализация процессов репарации и пролиферации.

Известный препарат *висмута трикалия дицитрат* — ВТД (Де-нол) обладает уникальным сочетанием антибактериального действия в отношении *H. pylori* и цитопротективных свойств, к тому же этот препарат не имеет прямого влияния на кислотность. Применение ВТД в схемах эрадикации, а также в период долечивания повышает

эффективность терапии. Указанные свойства ВТД делают его эффективным средством в лечении атрофического гастрита (средняя продолжительность применения должна составлять 4 нед, максимальная — 8 нед).

При развитии диспластических и неопластических изменений слизистой оболочки важным лечебно-диагностическим этапом ведения таких пациентов является эндоскопическая резекция патологического очага. В последние годы отмечается прогресс в развитии различных эндоскопических методик резекции слизистой оболочки ЖКТ [5].

Петлевая биопсия (strip biopsy) известна еще с 80-х годов прошлого столетия и выполняется с использованием двухканального эндоскопа. Как и при многих других методиках, в подслизистый слой предварительно вводится физиологический раствор с добавлением небольшого количества адреналина (1:1 000 000). Далее с помощью захвата, предварительно продетого через эндохирургическую петлю, приподнимается патологический участок, после чего петля затягивается под основание образования и осуществляется резекция.

Аспирационные методики стали развиваться в 90-х годах и приобрели очень большую популярность как в Японии, так и в странах Запада. К ним, в частности, относится методика резекции с помощью пластикового колпачка, фиксированного на дистальном конце эндоскопа, и петли, расположенной внутри колпачка (EMR-C). При использовании этой методики патологический участок аспирируется внутрь колпачка и захватывается у основания петель с дальнейшей резекцией. Выделяют также методики лигирования с применением лигаторов, которые используются для лечения варикозно-расширенных вен, и специальных аспирационных мукосекторов. Особенностью этих методик является выполнение резекции патологического участка не по внутреннему диаметру аспирационного колпачка, а снаружи его.

С начала 2000-х годов в практику стала широко внедряться новая методика — резекция с диссекцией подслизистого слоя (ESD). Преимущество методики состоит прежде всего в том, что резекция выполняется единым блоком, даже в случае больших размеров и сложного месторасположения патологического участка. Это значительно повышает радикальность вмешательства. К тому же контролируются размер и форма резекции, возможно удаление очагов с изъязвлением. Но по сравнению с обычными методами резекции операция технически сложнее, по времени идет дольше, имеется также высокий риск осложнений, таких как перфорация и кровотечение.

Эндоскопическому удалению подлежат патологические участки, при которых риск лимфатического метастазирования незначителен. Согласно

японским рекомендациям, показаниями для резекции слизистой оболочки являются дифференцированный тип аденокарциномы, выступающий тип менее 30 мм в диаметре, углубленный тип менее 20 мм, без изъязвлений, признаков инвазии. При таких условиях риск метастазирования в лимфатические узлы минимальный. Однако при дальнейшем изучении более 5000 случаев рака желудка после гастрэктомии с расширенной лимфодиссекцией японскими учеными во главе с Т. Gotoda выявлено отсутствие метастазирования при более прогрессивных формах рака. В связи с этим появились так называемые расширенные показания к резекции с диссекцией подслизистого слоя: внутрислизистый рак без изъязвлений вне зависимости от размера, внутрислизистый рак с изъязвлением ≤ 30 мм, рак с минимальной подслизистой инвазией (< 500 мкм: sm1) ≤ 30 мм [7].

Резекция с диссекцией подслизистого слоя предусматривает следующие этапы (рис. 3).

1. Маркировка границ патологического образования с помощью аргоно-плазменной коагуляции.

2. Инъекция раствора гиалуроновой кислоты в подслизистый слой. Этот препарат в отличие от физиологического раствора долго поддерживает форму возникающей при инъекции «подушки», что очень важно при таких длительных операциях.

3. Циркулярный разрез. С помощью диатермического ножа выполняется сначала точечный разрез до подслизистого слоя, далее — циркулярный разрез снаружки от меток.

4. Диссекция, т. е. отслаивание с помощью диатермического ножа подслизистого слоя от мышечного.

В отделении эндоскопии Ярославской областной клинической онкологической больницы с 2002 по 2007 г. эндоскопическая резекция и диссекция подслизистого слоя выполнена у 90 больных по поводу раннего рака (72,2%) и дисплазии высокой степени (27,8%). У 78 пациентов (86,6%) выполнены 82 эндоскопические резекции слизистой оболочки (EMR), из них методикой петлевой биопсии в 59 случаях, резекцией с помощью колпачка — в 23, у 12 пациентов (13,4%) проведено 12 эндоскопических резекций с диссекцией подслизистого слоя (ESD). За время наблюдения (1–5 лет) рецидив выявлен в 3 случаях (3,3%), метастатический рак — в одном (1,1%).

Трех- и пятилетняя выживаемость при эндоскопической резекции раннего рака желудка, по различным данным, составляет 95–100%, при этом качество жизни во много раз выше, чем после радикального хирургического лечения. В настоящее время изучаются отдаленные результаты резекций с диссекцией подслизистого слоя: по уже имеющимся наблюдениям выживае-

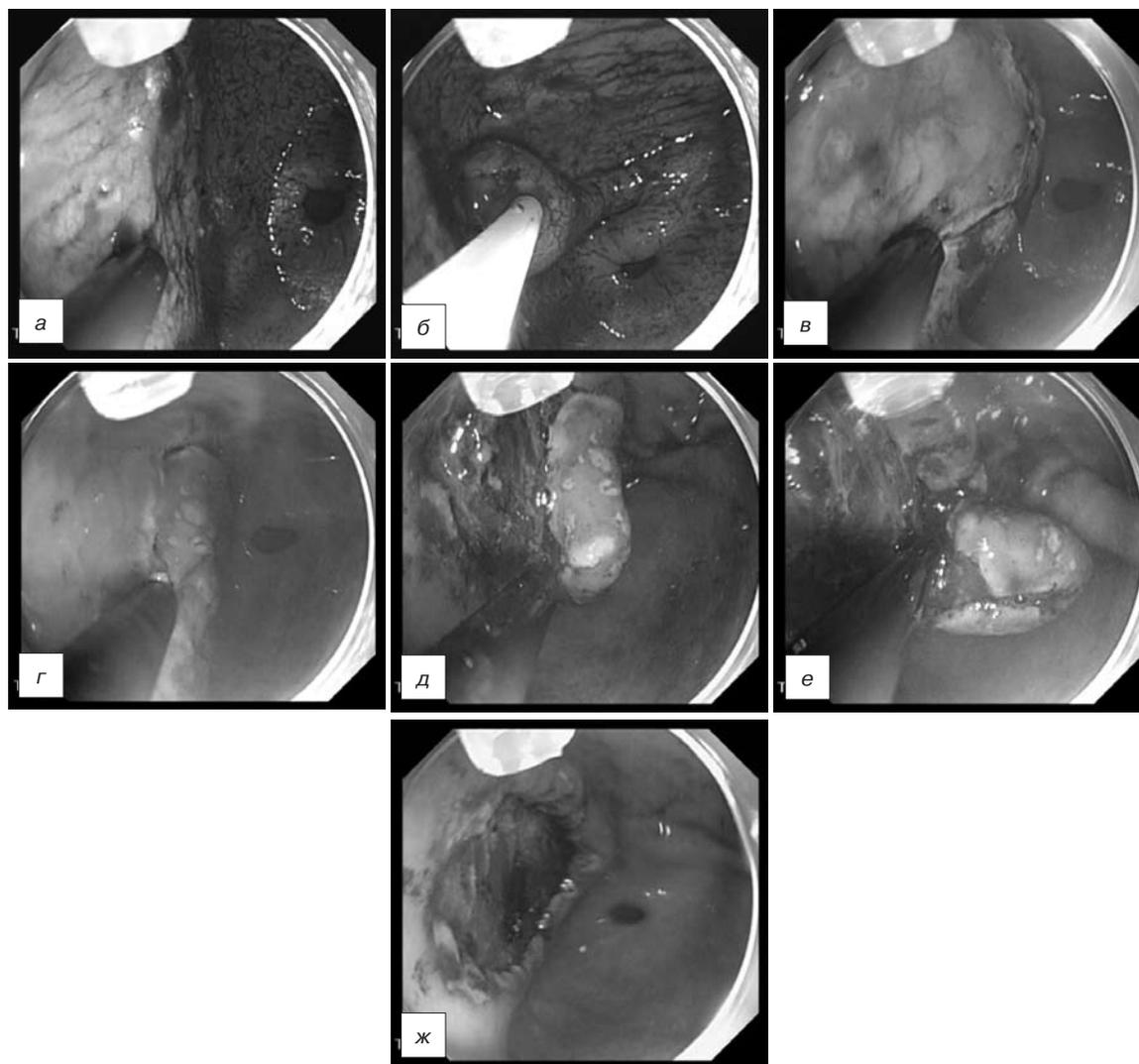


Рис. 3. Этапы резекции с диссекцией подслизистого слоя

a – маркировка границ патологического образования; *б* – инъекция раствора гиалуроновой кислоты в подслизистый слой; *в, г* – выполнение циркулярного разреза; *г, е* – диссекция подслизистого слоя; *ж* – пострезекционная язва

мость этих групп пациентов достигает 100%, что обусловлено большим процентом вмешательств, выполненных одним фрагментом.

После эндоскопической резекции сохраняются изменения слизистой оболочки окружающей зоны (атрофический гастрит, кишечная метаплазия), которые являются фоном для развития метакронного рака. Общая трехлетняя выявляемость метакронного рака составляет 5,9% после успешно выполненной операции. Поэтому рекомендовано ежегодное эндоскопическое наблюдение пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию [10].

Важным фактором в развитии метакронного рака является наличие *H. pylori*. Согласно данным М. Asaka и соавт., при трехлетнем наблюдении после эндоскопической резекции метакронный

рак развивался в минимальном количестве случаев после успешной эрадикации по сравнению с *H. pylori*-позитивными пациентами [2]. Эрадикация *H. pylori* замедляет также развитие запущенных форм рака из раннего рака желудка. Более того было предположено потенциальное влияние эрадикации на так называемый «латентный» или скрытый рак (раковую опухоль минимального размера, которая не была выявлена при эндоскопическом обследовании) в виде снижения темпов, остановки или даже супрессии его роста [2]. Поэтому эрадикация *H. pylori* рекомендована для профилактики метакронного рака желудка после эндоскопической резекции раннего рака [3].

Таким образом, применение популяционного скрининга в странах с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака желудка

и индивидуального скрининга в группах риска позволяет активно выявлять ранние формы рака, адекватное лечение которого улучшает прогноз заболевания. С другой стороны, своевременное

лечение предопухоловой патологии, ассоциированной с *H. pylori*, дает возможность остановить развитие неоплазии.

Список литературы:

1. Поддубный Б.К., Кувишинов Ю.П., Кашин С.В. и др. Современные эндоскопические методики диагностики и лечения предопухоловой патологии и раннего рака желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 3. — С. 52–56.
2. Asaka M., Kato M., David Y., Graham D. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication // Intern. Med. — 2010. — Vol. 49. — P. 633–636.
3. Asaka M., Kato M., Takahashi S. et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition // Helicobacter. — 2010. — Vol. 15. — P. 1–20.
4. Chisato H., Daisuke S. The Japanese guidelines for gastric cancer screening // Jpn. J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 38, N 4. — P. 259–267.
5. Endoscopic mucosal resection / Ed. M. Conio. — Blackwell Publishing, 2008. — 222 p.
6. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. — 2010. — Vol. 27, N 12. — P. 2893–2917.
7. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer // Gastric Cancer. — 2007. — Vol. 10, N 1. — P. 1–11.
8. Hisamichi S., Fukao A. Epidemiological characteristics of cancer in Asia // Gan To Kagaku Ryoho. — 1993. — Vol. 20, N 15. — P. 2269–2275.
9. Kaise M. Diagnosis of gastric cancer by magnifying endoscopy with narrow-band imaging: Impact and clinical feasibility of narrow-band imaging for accomplishing // New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy. — Springer, 2008. — P. 177–190.
10. Nasu J., Doi T., Endo H. et al. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection // Endoscopy. — 2005. — Vol. 37, N 10. — P. 990–993.
11. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis // Helicobacter. — 2007. — Vol. 12 (suppl. 2). — P. 32–38.
12. Uedo N., Ishihara R., Iishi H. Autofluorescence imaging video-endoscopy system for diagnosis of superficial gastric neoplasia // New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy. — Springer, 2008. — P. 191–199.
13. Whiting J.L., Sigurdsson A., Rowlands D.C. et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions // Gut. — 2002. — Vol. 50, N 3. — P. 378–381.