

НИИ онкологии
им проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Ленинградская областная
клиническая больница,
Санкт-Петербург

Проблемы диагностики и рационального лечения раннего рака желудка (TisN0M0 и T1N0M0)

Н.Н. Симонов, Л.М. Мяукина, А.В. Филин, Ю.И. Рыбалкин

Среди хирургов-онкологов под «ранним» раком понимают иногда и те случаи, когда опухоль прорастает подслизистый слой стенки желудка и даже внутреннюю мышечную оболочку. Этому есть своё объяснение: на фоне подавляющего числа запущенных форм такие опухоли и впрямь выглядят как «ранние» или «начальные». Но обычно под ранним раком желудка понимается поражение только слизистой оболочки

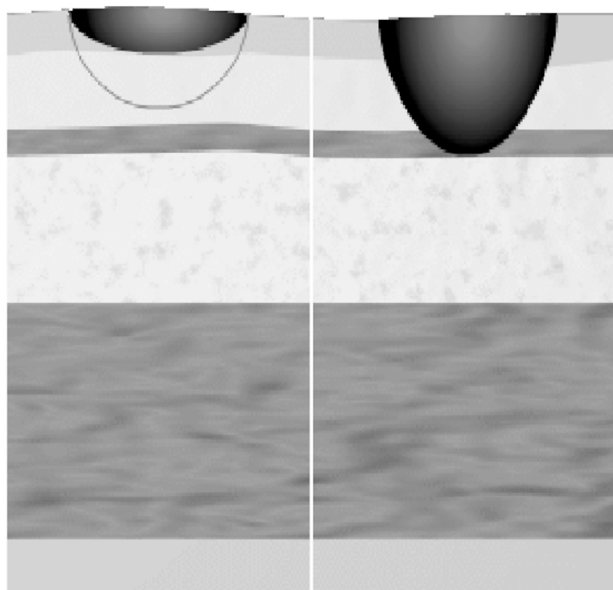
Несмотря на некоторое снижение заболеваемости раком желудка, для России эта проблема остаётся весьма актуальной. В нашей стране рак желудка занимает одно из ведущих мест в общей структуре онкологической заболеваемости и второе место среди опухолей желудочно-кишечного тракта. К сожалению, у 75% первично выявленных больных заболевание диагностируется в III–IV стадии, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения. Частота обнаружения ранних форм рака желудка не превышает 10–20%, а у 83% больных при первично выявленном раке желудка уже существуют регионарные метастазы (Куницына Т.А. и др., 1980; Попович А.Ю., 1998). В то же время основой не только для понимания патогенеза, но и, прежде всего, улучшения результатов лечения рака желудка может и должно быть изучение ранних стадий заболевания. Организационные сложности выявления ранних форм рака желудка совершенно очевидны: отсутствие критериев формирования групп риска среди населения, недостаточность технического оснащения соответствующих служб, экономические обстоятельства и, кроме того, клинико-инструментальная диагностика сама по себе представляет значительные трудности.

Конечно, ситуация в России в отношении выживаемости больных раком желудка удручает и рассуждения о диагностике и лечении ранних форм опухолей могут показаться не актуальными и даже экзотическими, но это суждение поверхностное. Следует осознать, что без изучения и совершенствования диагностических и лечебных возможностей при ранних формах опухоли перспективы онкологической помощи равны нулю. Это необходимо иметь в виду и онкологам, и хирургам, и эндоскопистам. Тем более что существует положительный опыт других стран. Для диагностики и выбора лечебных методик и для оценки их результатов, прежде всего, необходима терминологическая ясность.

Среди хирургов-онкологов под «ранним» раком понимают иногда и те случаи, когда опухоль прорастает подслизистый слой стенки желудка и даже внутреннюю мышечную оболочку. Этому есть своё объяснение: на фоне подавляющего числа запущенных форм такие опухоли и впрямь выглядят как «ранние» или «начальные». Но обычно под ранним раком желудка понимается поражение только слизистой оболочки (в этом отношении несовершенна и классификация TNM [1], где под символом T1 объединены поражения и слизистой оболочки, и подслизистого слоя). При этом принципиально важным является четкое разграничение понятий «карцинома in situ» (поражение эпителия), опухолевое поражение слизистой оболочки и подслизистого слоя (рис.1). Недостаточно четкое определение понятия «ранний рак» порождает споры о целесообразном объёме и виде операции. Выживаемость после хирургического лечения определяется степенью инвазии опухолью стенки желудка, с увеличением которой возрастает риск метастазирования. По сводным данным, при-

Результаты эндоскопических резекций слизистой оболочки желудка при раннем раке по данным японских авторов

Автор	Число больных	Пятилетняя выживаемость, %
H.Inoue, 1999	64	100
H.Inoue, 2001	69	98
M. Kida, 1999	53	-
T. Muranaga, 1999	67	100
M.Miyata, 2000	256	95
H.Suzuki, 1998	-	93
M.Ohkuwa, 2001	41	32 мес–100



- Эпителий
- Собственная мышечная пластинка
- Мышечная пластинка
- Подслизистый слой
- Мышечный слой
- Серозная оболочка

Рис. 1. Определение понятия carcinoma in situ и «ранний рак».

водимым С.А. Шалимовым и соавт. [4], пятилетняя выживаемость при радикальном лечении составляет: при I стадии – 80–100%; II – 40–65%; III – 15–35%; IV – 0%.

Особый интерес представляют статистические данные Японии (табл.), поскольку проблема лечения рака желудка для этой страны так же актуальна, как и для России, вследствие высокой заболеваемости населения по сравнению со странами Запада.

Чем объясняется такое улучшение отдаленных результатов лечения рака желудка в Японии? По свидетельству Y.Yonetomura [9], это связано в равной степени с расширением объема лимфодиссекции при радикальных операциях и улучшением ранней диагностики. Автор также указывает, что в настоящее время пациенты с раковыми поражениями слизистой оболочки желудка менее 2 см в диаметре с успехом излечиваются эндоскопическими резекциями слизистой оболочки, сохраняя при этом высокое качество жизни. В последнее десятилетие в Японии на фоне прогресса в раннем выявлении рака желудка эндоскопическая резекция слизистой оболочки получила широкое распространение (рис.2). Результаты вполне удовлетворяют. Кстати, схожие данные по выживаемости больных после эндоскопической резекции сли-

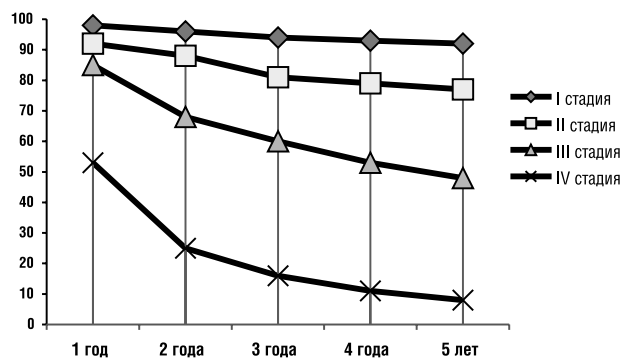


Рис. 2. Пятилетний уровень выживаемости больных раком желудка в Японии.

зистой оболочки приводит В.И.Чиссов [5].

При карциноме «in situ» и отсутствии инвазии lamina muscularis mucosae использование эндоскопической резекции слизистой оболочки стало стандартом лечения, и все с большим успехом применяется в клинической практике [6,8,10].

В то же время при поражении целиком слизистой оболочки и тем более подслизистого слоя в Японии обычно выполняются исключительно различные объемы резекции желудка с адекватной лимфаденэктомией, иногда с использованием лапароскопической техники. Для определения истинного уровня инвазии используется в последние годы ультрасонография (рис.3). Но, конечно, прежде всего, необходимо качественное выполнение гастроскопии и тщательная отработка всех этапов микроскопического морфологического исследования.

Почему пациенты выявляются поздно, несмотря на современные возможности эндоскопии? Эта проблема существует во всём мире и причин ее сохранения много:

- а) субъективные, зависящие от врача-эндоскописта:



Рис. 3. Эндоскопическая ультрасонография раннего рака желудка.

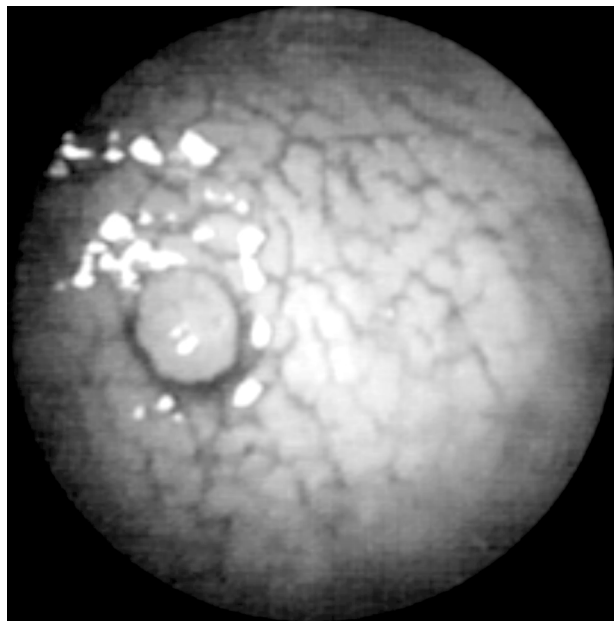


Рис. 4. Ранний рак при хромогастроскопии.

• «упрощение методики» диагностических вмешательств, при которой удаётся выявить лишь грубую, очевидную патологию,

- отказ от премедикации и седации,
- отказ от отмывания слизистой оболочки желудка,
- редкое применение хромокопии, биопсии,
- короткое время исследования;

б) объективные причины:

• сложность визуальной дифференциальной диагностики между ранними формами рака и доброкачественными изменениями,

- недостаточная квалификация врачей,
- использование несовершенной аппаратуры,
- противоречивые данные морфологических исследований;

в) экономические причины – в перспективе эти проблемы нужно решать и в нашей стране.

Безусловно, все диагностические и лечебные аспекты обозначенной проблемы нуждаются в непредвзятом, объективном обсуждении. Тем более целесообразным выглядит в этой связи представление собственного материала и опыта, который не столь велик, разумеется, как в Японии, но с нашей точки зрения, заслуживает внимания.

С 1998 г. в эндоскопическом отделении Областной клинической больницы нашего города совершенствуется диагностика начальных форм рака желудка и осуществляются эндоскопические резекции слизистой оболочки при карциноме *in situ* [2]. Эндоскопические исследования выполняются по методике Токийского Jikei университета. Она включает:

- применение раствора пеногасителя (2% раствор питьевой соды) и протеинолитика (проназа, химотрипсин – 20000 ЕД) во время исследования,
- внутримышечную, внутривенную премедикацию и седацию (метацин, реланиум, дормикум),
- применение местной анестезии (10% раствор лидокаина),
- использование контрастного (0,2% раствор инди-

гокармина) и окрашивающего (3% раствор метиленового синего) методов хромокопии,

- прицельную биопсию.

Соблюдение этих приёмов позволило перейти на качественно новый уровень диагностики и подойти к эндоскопическому лечению рака желудка. Благодаря такой методике, за последние 2 года у 23 пациентов в возрасте от 22 до 73 лет на основании эндоскопической картины выявлены поверхностные новообразования желудка, соответствующие критериям рака I–II типа (ab) по Японской классификации 1962 г., т. е. выступающего и поверхностного типа, что с учётом данных морфологического исследования биопсийного материала (у 9 больных выявлена высокодифференцированная аденокарцинома, у 9 больных – дисплазия III степени и у 5 пациентов установлен карциноид), явилось показанием к эндоскопической резекции слизистой оболочки.

Нужно сказать, что усовершенствование малоинвазивных методов лечения раннего рака желудка развивается в 2 направлениях:

1) развитие коагулирующих видов с целью деструкции новообразования: инъекционное; электрокоагуляция; фотодинамическая, микроволновая, лазерная и другие виды деструкции;

2) усовершенствование и разработка новых методик иссечения: полипэктомии; эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС).

В клинике использовался вариант ЭРС, предложенный в 1996 г. проф. Н. Suzuki, следующим образом обосновавшем преимущества данной методики: «Мы предпочитаем ЭРС, потому что она позволяет выполнить полный гистологический анализ резецированного фрагмента и тем самым получить возможность определения радикальности удаления опухоли».

Применялось 2 вида фиксирующих инструментов фирмы «Olympus»: 1) лигирующее устройство и лигатуры, 2) металлическая одноразовая диатермическая петля. Операция сопровождалась выполнением:

• хромокопии 0,2% раствор индигокармина. Применение данного красителя позволяет чётко визуализировать новообразование и уточнить его контуры (рис. 4).

• электрокоагуляции по краю опухоли. Установленные сетки дают возможность проконтролировать полноту резекции,

• инъекции солевого раствора из нескольких точек под основание новообразования.

Методика ЭРС: выполнялась инфильтрация раствора адреналина под основание опухоли – при этом свободное отслаивание жидкостным инфильтратом верхних слоёв является хорошим прогностическим признаком, если при инъекции раствора отсутствует отслаивание – это расценивается как признак более глубокого поражения и является противопоказанием к ЭРС. На извлечённый эндоскоп – его дистальную часть – фиксировался прозрачный колпачок, после чего аппарат подводился к месту резекции. Укладывалась петля в бороздку колпачка, выполнялось вакуумное втяжение участка с новообразованием, затягивание лигатуры на втянутой части стенки желудка (рис. 5) и сбрасывание её (рис. 6). Операция завершалась электроиссечением петлёй для поли-

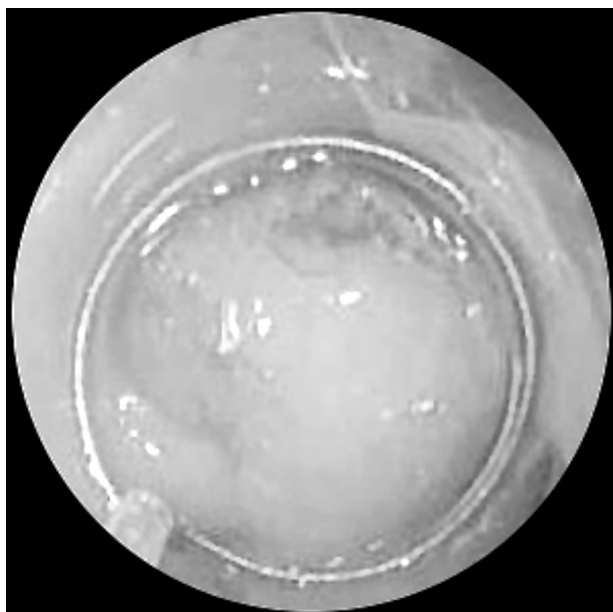


Рис. 5. Фиксация лигатуры на основание участка предстоящей резекции.

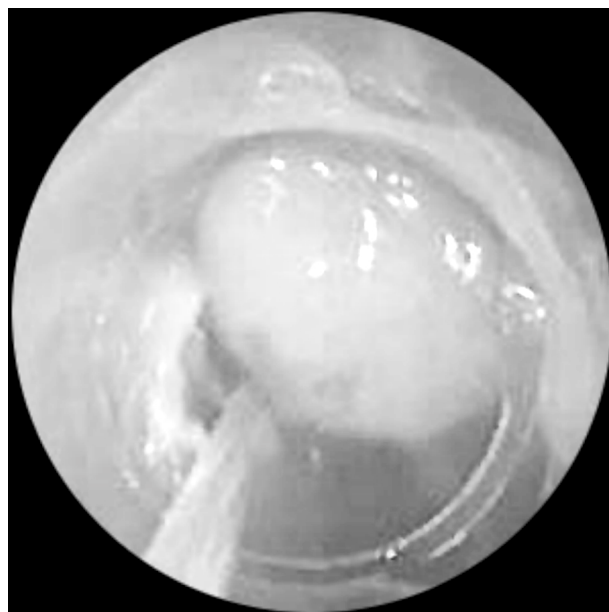


Рис. 6. Иссечение участка слизистой оболочки желудка.

пэктомии, наложенной под лигатуру, и извлечением удалённого участка для морфологического исследования. Аналогичным образом выполнялась операция с применением тонкой металлической петли.

Метод ЭРС с применением дистального колпачка имеет следующие преимущества:

- позволяет выполнить резекцию слизистой оболочки с подслизистым слоем (до мышечного), т. е. достичь необходимой глубины;
- сохранить макропрепарат для получения полного морфологического анализа резецированного материала, т. е. установить стадию процесса;
- провести адекватное иссечение опухоли без применения 2-канального эндоскопа.
- выполнять резекцию не только выступающих, но плоских и углублённых поражений IIa – IIb – II с типов.

При контрольном осмотре области резекции обращали внимание на отсутствие коагуляционных меток за пределами иссечения. Если таковые имелись – объём резекции расширяли. Удаление опухоли принято считать полноценным, когда после отторжения струпа и эпителизации дефекта слизистой оболочки во множественных биоптатах не обнаруживаются опухолевые клетки. Несомненно, что установить истинную стадию процесса позволяет лишь тщательный гистологический анализ макропрепарата, оценивающий глубину и границы инвазии опухоли.

При изучении макропрепаратов в 8 случаях из 9 резецированных высококодифференцированных аденокарцином было получено следующее заключение морфологов: слизистая оболочка желудка с подслизистым слоем, высококодифференцированная аденокарцинома в эпителии без прорастания в собственную пластинку и не распространяющаяся в эпителии за пределы резецированного участка. Аналогичное заключение получено при исследовании макропрепаратов с карциноидами желудка. У 1 больного отмечалось проникновение опухоли в собственную мышечную пластинку слизистой

оболочки без выхода за её пределы, что наряду с двойной локализацией и риском регионарного метастазирования послужило показанием к традиционному хирургическому лечению – резекции желудка. У 9 больных с установленной при биопсии дисплазией III степени при анализе макропрепарата выявили наличие высококодифференцированной аденокарциномы в пределах эпителия в 1 случае, гастрит с явлениями толстокишечной метаплазии – в 6 случаях, дисплазию III степени – в 2 случаях. У 5 больных с карциноидом желудка диагноз подтверждён в 4 случаях. В одном случае в резецированном препарате клеток карциноида не выявлено. Пациенты, перенесшие ЭРС, находились под клиническим и эндоскопическим наблюдением с морфологическим контролем. Период наблюдения составил от 1 мес до 2 лет. 1 больная умерла через 1 год после резекции от острого лейкоза. Все остальные пациенты живы без признаков рецидива заболевания.

Несмотря на то, что имеющийся пока опыт небольшой, но с его учётом и, естественно, опираясь на большой опыт зарубежных специалистов, можно утверждать, что ЭРС показана при поражении эпителия слизистой оболочки желудка (карцинома *in situ*) и предложить следующий лечебный алгоритм после выполнения ЭРС. При выявлении высококодифференцированной аденокарциномы в пределах эпителия слизистой оболочки за пролеченными больными устанавливается динамическое наблюдение. При диагностировании низкой формы дифференцировки опухоли или её распространении за пределы собственной мышечной пластинки слизистой оболочки может быть рекомендовано традиционное хирургическое лечение. При согласии больных и отсутствии противопоказаний, если не получено данных за опухолевое поражение желудка, пациенты остаются под динамическим наблюдением.

Таким образом, ЭРС при Tis и T1 может применяться как самостоятельный метод лечения, так и как вид расширенной биопсии в сложных для морфологов случа-

ях дифференциальной диагностики.

Кроме того, ЭРС оправдана: при высоком операционном риске, у больных преклонного возраста, при отказе от операции.

Факторы, ограничивающие применение эндоскопической резекции следующие:

- трудности установления истинной стадии процесса,
- несовпадение макроскопических и гистологических границ опухоли,
- мультицентрическое её расположение,
- риск развития рецидива опухоли (по литературным данным, колеблется от 0,6 до 14%).

Какова тактика при T1 (поражение слизистой оболочки или подслизистого слоя)? Мы уже указывали, что в одном случае, когда при эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка была выявлена её полная инвазия, больному была выполнена резекция желудка (отметим, что при морфологическом исследовании препарата опухолевых очагов ни в желудке, ни в лимфатических узлах обнаружено не было). Такая тактика представляется вроде бы предпочтительной. Причина этого проста – при прорастании lamina muscularis mucosae возрастают шансы распространения опухоли по лимфатическим коллекторам. Такой же подход принят и в Японии: резекция того или иного отдела желудка с адекватной лимфаденэктомией, а при мультицентрических опухолях – гастрэктомия.

Подтверждением этому являются данные Института онкологии им. проф. Н.Н. Петрова [3] о результатах хирургического лечения 123 больных стадии T1 (у 90 пациентов имелось поражение только слизистой оболочки, у 32 – инвазия подслизистого слоя). Основной объём операции – дистальная субтотальная резекция желудка, реже проксимальная резекция и тотальная гастрэктомия (при мультицентрическом расположении). Все операции были выполнены в соответствии с онкологическими принципами и сопровождалась стандартной лимфаденэктомией. При морфологическом исследовании препаратов в случае поражения только слизистой оболочки метастазы в регионарных лимфатических узлах не были выявлены ни в одном случае, при инвазии подслизистой оболочки – у 4 больных (12%).

Тем не менее, 5-летняя выживаемость составила: при поражении слизистой оболочки – 90,3%; при инвазии подслизистого слоя – 71,3%; причём у подавляющего числа больных причиной смерти явилась генерализация опухолевого процесса и наличие отдалённых метастазов. Может быть, требовалось выполнение расширенной лимфаденэктомии и в этих случаях, но не менее вероятно наличие у некоторых пациентов к моменту операции уже и очагов отдалённого, в том числе и гематогенного метастазирования, поскольку у многих было констатировано в последующем наличие метастазов в печени и лёгких.

Следует также отметить, что у 90 больных при поражении исключительно слизистой оболочки желудка морфологическое строение опухолей свидетельствовало о высокой степени злокачественности: эндофитные формы (75%) преобладали над экзофитными (25%), а низкодифференцированные раки составили практически половину наблюдений (48,8%). Среди экзофитных высокодифференцированных опухолей 5-летняя выживаемость составила 100%. При всех других вариантах (эндофитных опухолях или низкодифференцированных раках) не более 88,2%.

В заключение следует сказать следующее. Стремление к качественному выполнению гастроскопии с тщательным отмыванием слизистой оболочки, хромоскопией и морфологическим исследованием вполне себя оправдывает в ранней диагностике рака желудка. В стадии Tis показано выполнение эндоскопических резекций слизистой оболочки с последующим наблюдением. В стадии T1 при инвазии исключительно слизистой оболочки ситуация обсуждаемая. Вполне вероятно, что эндоскопическая резекция дает те же отдалённые результаты, что и типичная радикальная операция, учитывая крайнюю редкость обнаружения регионарных метастазов. Во всяком случае, метод может быть показан при наличии тяжёлой сопутствующей патологии, в преклонном возрасте или отказе больного от полостной операции, а также для полноценного морфологического исследования. При инвазии подслизистого слоя, безусловно, показана типичная радикальная операция с адекватной лимфаденэктомией.

ЛИТЕРАТУРА

1. TNM. Классификация злокачественных опухолей ВОЗ. Международный Противораковый Союз. 5-е издание/ Под ред. проф. Н.Н.Блинова. – СПб, 1998. – С.53–54.
2. Мякина Л.М., Филин А.В., Zubовский Ю.Ю. Эндоскопия в диагностике и лечении раннего рака желудка // Сб: «Актуальные проблемы современной хирургии». – СПб. – 2000. – С.99–103.
3. Симонов Н.Н., Ананьев Н.В. Клинико-морфологические особенности, диагностика и лечение раннего рака желудка // Вестн. хир. – 1997. – Том.156, № 1. – С. 28–31.
4. Шалимов С.А., Федоренко З.П., Лищишина О.М., и др. Профилактика и ранняя диагностика рака на первичном уровне медико-санитарной помощи. – Киев, 1998. – 47 с.
5. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Авербах А.М. и др. Возможности органосохраняющего лечения раннего рака желудка // Хирургия. – 1992. – № 3. – С. 33–39.
6. Amano Y., Isihara S., Amano K. et al. An assessment of local curability of endoscopic surgery in early gastric cancer without satisfaction of current therapeutic indications// Endoscopy. – 1998. – Vol. 30, № 6. – P. 548–552.
7. Makiuchi H. Endoscopic mucosal resection for early esophageal cancer. Digestive endoscopy. – 1996. – Vol. 8, № 3. – P. 175–179.
8. Suzuki H. Endoscopic treatment of early cancer in Japan have we reached the limit? // Endoscopy. – 1998. – Vol. 30, № 6. – P. 578.
9. Yonemura Y. Contemporary approaches Toward Cure of gastric cancer // Meeda Shoten Co Ztd. – Kanazawa, 1996. – P.197.
10. Noda M., Kadama T., Atsumi M., et al. Possibilities and limitations of endoscopic resection for early gastric cancer // Endoscopy. – 1997. – Vol. 29, № 5. – P.361–365.

От редакции

Концепция раннего рака желудка впервые была разработана Японским исследовательским обществом по раку желудка в 1963 г [4]. Согласно определению, ранним раком следует считать первичную карциному желудка, прорастающую слизистую оболочку либо подслизистый слой, независимо от наличия либо отсутствия лимфогенных метастазов [2]. Однако впоследствии, с учетом прогностической значимости наличия метастазов в лимфатические узлы, в литературе развернулась дискуссия о том, что ранним раком может считаться лишь опухоль при наличии инвазии до уровня подслизистого слоя, но без лимфогенных метастазов.

Классификация Японской ассоциации по раку желудка (JGCA, 1998) [3] включает описательную часть макроскопического строения опухоли, которая принципиально основывается на классификации строения опухоли по Borrmann (1926), однако оперирует типами строения опухоли (type I – IV). Согласно этой классификации, ранний рак желудка выделяется в отдельную подгруппу – **type 0**. В свою очередь, макроскопически по форме роста, определяемой эндоскопически, ранний рак разделяется на 3 основные подтипа:

Type I – полиповидная опухоль, выступающая над уровнем слизистой оболочки более 0,5 мм

Type II – поверхностная опухоль, выступающий над уровнем слизистой оболочки менее 0,5 мм, либо расположенный ниже этого уровня менее 0,5 мм, также разделяемая на три подгруппы:

- поверхностно-приподнятый тип,
- поверхностно-плоский тип,
- поверхностно-вдавленный тип.

Type III – изъязвленная опухоль.

Основным при определении показаний к выполнению эндоскопической мукозэктомии является не только глубина инвазии, ограниченная уровнем подслизистого слоя, но и размер опухоли в сочетании с формой роста. Согласно данным Y. Hiki (1993) [1], основанным на морфологическом исследовании 788 случаев раннего рака, при полиповидной форме роста и размерах до

2,5 см автор не выявил лимфогенных метастазов, при различных вариантах плоского типа роста метастазы выявлялись лишь при размере более 2 см, а при изъязвленном типе уже при размерах более 6 мм.

Эти данные, определенные эмпирически, позволяют обосновать те параметры опухоли, которые могут служить показанием к проведению эндоскопического лечения.

Показания к выполнению эндоскопической мукозэктомии можно условно разделить на абсолютные и относительные.

Абсолютные показания:

- начальный рак желудка, ограниченный пределами слизистой оболочки (по данным эндоскопического ультразвукового исследования);
- полиповидная (type I) либо поверхностная приподнятая опухоль (type II a) размерами 2 см и менее, либо поверхностная (включая поверхностно-вдавленный тип) опухоль (type II c) размерами 1 см и менее;
- отсутствие изъязвления в опухоли, отвечающей всем вышеприведенным критериям.

Относительные показания:

опухоль размерами менее 1 см при наличии изъязвления (type III), но при наличии противопоказаний для хирургического лечения.

После выполнения эндоскопической мукозэктомии производится морфологическое исследование удаленного препарата на основании принципов, подробно освещенных в классификации японской ассоциации по раку желудка (JGCA, 1998) и включающих следующие критерии:

вертикальные границы опухоли (Vertical margins),
латеральные границы опухоли (Lateral margins).

Эти принципы, сочетающие в себе критерии предоперационного стадирования с учетом формы роста, а также данные Классификации морфологического строения, позволяют с максимальной безопасностью и высокой надежностью выполнить щадящее лечение, что не противоречит принципам онкологического радикализма, сочетая в себе минимальные экономические затраты и прекрасные функциональные результаты лечения. При отработке четких показаний и техники вмешательства метод имеет прекрасные перспективы в клинической онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hiki Y. *Endoscopic Treatment of Early Gastric Cancer*// *Gastric Cancer Nishi M et al. (eds). – Springer-Verlag, 1993. – P. 392–403.*
2. Hirota T., Ming S-C., Itabashi M. *Pathology of Early Gastric Cancer*// *Gastric Cancer Nishi M et al. (eds). – Springer-Verlag, 1993. – P. 66–87.*
3. *Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English edition*// *Gastric Cancer. – 1998. – Vol. 1. – P. 10–25.*
4. *Japanese Research Society for Gastric Cancer: The general rules for gastric cancer study*// *Jpn. J. Surg. – 1963. – Vol. 16. – P. 121–123.*