

И.Б. Щепотин

Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина**Ключевые слова:** рак желудка,
профилактика, диагностика,
лечение.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

Резюме. Рассмотрены современные подходы к профилактике, диагностике и лечению рака желудка (РЖ). «Золотым стандартом» диагностики РЖ являются рентгенологический и эндоскопический метод с биопсией и последующим ультразвуковым исследованием брюшной полости для выявления асциты и метастазов в печени. На основании результатов этих исследований необходимо устанавливать объем планируемого хирургического вмешательства. Особенности распространения РЖ в организме больного обуславливают необходимость проведения адьювантного лечения. Перспективными в лечении больных РЖ являются предоперационная суперселективная внутриартериальная химиотерапия и послеоперационная внутрибрюшинная полихимиотерапия. Для разработки единой тактики медицинской помощи больным этой категории необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований эффективности методов диагностики и терапии РЖ.

ВВЕДЕНИЕ

К концу XX столетия заболеваемость раком желудка (РЖ) снизилась практически во всех странах мира, и эта тенденция продолжает сохраняться даже в тех из них, где существует наиболее высокий риск заболевания. Например, в Украине заболеваемость РЖ с 1992 по 1999 г. снизилась с 35,6 до 30,8 на 100 тыс. населения, а в США в настоящее время это заболевание относится к числу редких. Причины повсеместного снижения заболеваемости РЖ еще не выяснены, однако наиболее вероятную роль сыграли изменения характера питания и образа жизни.

ДИАГНОСТИКА

Несмотря на снижение заболеваемости РЖ, эффективность диагностики и лечения этого заболевания во всех странах мира, за исключением Японии, неудовлетворительна. Так, в Украине в 1999 г. только у 62,6% больных диагноз РЖ был подтвержден морфологически, а 66% с впервые установленным диагнозом умерли в течение 1 года с момента обнаружения заболевания [1]. В Украине снижение смертности вследствие РЖ с 1992 по 1999 г. с 30,6 до 25,0 случаев на 100 тыс. населения [1] объясняется, к сожалению, не успешной диагностикой или лечением, а, скорее всего, снижением заболеваемости (в частности, по данным Национального канцер-регистра в сравнении с 1998 г. отмечено статистически существенное снижение стандартизованного показателя заболеваемости РЖ без учета пола больных).

В течение многих лет большие надежды возлагались на улучшение диагностики РЖ на ранних стадиях, когда прогноз заболевания еще достаточно благоприятный. Однако проведение скрининга больших групп населения для выявления ранних стадий рака во многих странах мира в настоящее время или экономически нецелесообразно, учитывая низкий уро-

вень заболеваемости населения, или экономически недоступен ввиду его высокой стоимости. Профилактические осмотры и диспансерное наблюдение лиц с предопухолевыми заболеваниями, по нашему мнению, в будущем вряд ли принесут ощутимые результаты ввиду низкой выявляемости ранних стадий рака и невозможности больших затрат для этой цели из отпущенных на здравоохранение средств. Более реальным путем снижения смертности от РЖ является профилактика. На современном этапе при соблюдении разумной диеты, активного образа жизни, который включает регулярные занятия спортом и сохранение нормальной массы тела, можно предотвратить более 40% всех случаев рака в мире, в том числе и РЖ [2]. Принимая во внимание факт, что *H. pylori* является весьма вероятной причиной возникновения РЖ у большинства больных, перспективным направлением в будущем может стать создание эффективной и недорогой вакцины против этого микроорганизма. Проведение серологического тестирования и антибактериальное лечение больных с диспепсическими нарушениями, инфицированных *H. pylori*, являются экономически нецелесообразными и такую стратегию не следует широко применять [3]. Лечение антибиотиками целесообразно лишь при пептической язве или в тех ситуациях, когда другие мероприятия, направленные на устранение *H. pylori*, были безуспешными.

Для диагностики РЖ предложено много новых методов, включающих компьютерную томографию, ядерно-магнитный резонанс, эндоскопическое ультразвуковое исследование и др. Однако «золотым стандартом» является и, видимо, будет оставаться в течение длительного времени комплексное применение рентгенологического и эндоскопического методов с биопсией и последующим обзорным ультразвуковым исследованием брюшной полости для вы-

явления асцита и метастазов в печени. В большинстве случаев это обеспечивает получение максимальной информации о заболевании, которая необходима для выбора адекватного метода лечения. Все остальные современные методы диагностики (компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, эндоскопическое ультразвуковое исследование и др.) если доступны, то чрезвычайно дороги для больных и не имеют существенных преимуществ по сравнению с традиционными методами. Перед направлением пациентов на эти обследования врач должен четко понимать, какая дополнительная информация ему необходима, и каким образом она способна повлиять на объем медицинской помощи, которую он может предложить больному [2].

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПОДГОТОВКА

Предоперационное обследование следует проводить в короткие сроки. Необходимо помнить, что по диагностической ценности данные анамнеза в 3 раза превосходят результаты объективного обследования и в 11 раз — рутинных предоперационных исследований (табл. 1). Тщательный сбор анамнестических данных и результаты объективного обследования позволяют в 75–90% случаев получить всю необходимую информацию о больном [4]. Поскольку информативность лабораторного обследования невысока, оно, как правило, лишь подтверждает правильность выводов, сделанных на основании изучения анамнеза и результатов объективного обследования.

Таблица 1

Информативность данных анамнеза, объективного и лабораторных исследований [4]

Данные	Диагностическая ценность, %	Ценность для назначения лечения, %
Анамнестические	56	46
Объективного исследования	17	17
Лабораторных исследований	5	9

Нужно также помнить, что результаты лабораторных исследований у больных РЖ не следует оценивать в плане их соответствия показателям у здоровых лиц, а судить о допустимости или недопустимости хирургического лечения. Предоперационное обследование следует проводить в несколько этапов: 1) амбулаторное лабораторное обследование и выяснение возможности проведения оперативного вмешательства; 2) оценка степени тяжести и идентификация нарушений, требующих коррекции в стационаре; 3) оценка результатов лечения, определение готовности к операции и степени ее риска для больного.

От правильности проведения предоперационной подготовки зависят результаты хирургического лечения и дальнейшая судьба больного. Традиционная схема подготовки больного РЖ к операции направлена на коррекцию анемии, гиповолемии, гипопроотеинемии, устранение нарушений электролитного баланса; профилактику гнойных осложнений; психологическую подготовку. В связи с наличием

многочисленных данных о негативном влиянии переливания крови на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных с онкопатологией [5], во время операции следует избегать кровопотери, преимущественно использовать гемодилюцию, при нарушении свертываемости крови переливать плазму, а при выраженном кровотечении — донорскую эритроцитарную массу или ранее депонированную аутологичную кровь больных. Важным элементом предоперационной подготовки у больных с тяжелой формой нарушения питания является коррекция гиповолемии, гипопроотеинемии и электролитного баланса посредством проведения парентерального питания с учетом индивидуальной потребности больного в питательных веществах, необходимых для полноценного метаболизма. Больным с легкой и средней степенью нарушения питания парентеральное питание не следует проводить в полном объеме, т.к. они могут частично или полностью получать все необходимые питательные вещества с пищей. В предоперационный период больные РЖ должны часто (6–8 раз в течение дня) и понемногу (около 200 мл) употреблять жидкую или полужидкую пищу, богатую белками, жирами, углеводами, витаминами и необходимыми микроэлементами в сочетании с ферментами, улучшающими их расщепление и всасывание. Принимая во внимание наличие разнообразной высоковирулентной патогенной микрофлоры в желудке, регулярное его промывание раствором хлористоводородной кислоты в течение 1 нед до операции является важным и обязательным компонентом подготовки больного к операции. Профилактическое назначение антибиотиков для уменьшения количества микроорганизмов в желудочном содержимом и предотвращения гнойных осложнений неэффективно. Тщательное очищение толстого кишечника и адекватная подготовка кожи в месте выполнения планируемой операции также способствует уменьшению гнойных послеоперационных осложнений. Диагноз РЖ, необходимость выполнения операции и пессимистический прогноз являются сильнейшим стрессом для больного, что часто побуждает его отказываться от лечения, испытывать страх и депрессию, совершать суицидальные попытки. Психологическая подготовка, установление доверительных отношений с больным, в ряде случаев назначение антидепрессивных препаратов — важные составляющие процесса подготовки к операции.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение больных РЖ по-прежнему является самым эффективным методом, позволяющим повысить выживаемость. Однако эффективность операции существенно зависит от правильности выбранного объема резекции и техники ее выполнения. Дистальную субтотальную резекцию желудка следует выполнять при наличии экзофитной опухоли или небольшой инфильтративной опухоли в нижней трети желудка. При экзофитной

опухоль линия резекции в проксимальном направлении должна пролегать в 3–5 см от видимой границы опухоли, а при эндофитной — в 8–10 см. Дистальная граница резекции должна пролегать не менее чем в 3 см от видимой или пальпируемой границы опухоли. Проксимальную субтотальную резекцию желудка необходимо выполнять только при ранних стадиях рака с поражением верхней трети желудка без перехода опухоли на кардиальный жом или пищевод. Такой рак не метастазирует в над- и подплевратниковые лимфатические узлы, которые обычно не удаляют при этом виде операции. Во всех остальных случаях операцией выбора является тотальная гастрэктомия. Несоблюдение этих условий обычно приводит к тому, что оставляют опухолевую ткань по линии пересечения желудка, а это обуславливает возникновение раннего рецидива в его культуре и смерти больных в течение 1 года после операции. Предварительные результаты свидетельствуют о клинической эффективности применения эвисцерации верхнего квадранта брюшной полости при наличии диффузно-инфильтративной опухоли более 8 см в диаметре; при наличии опухоли в верхней или средней трети желудка, прорастающей серозную оболочку, либо локализующейся преимущественно в задней стенке желудка. Основной целью эвисцерации является полное удаление сальниковой сумки, в формировании которой участвуют желудок, сальник, поперечная ободочная кишка с брыжейкой, селезенка и поджелудочная железа. Объем хирургического вмешательства следует устанавливать до начала операции на основании результатов эндоскопического и рентгенологического исследований и не уменьшать его после ревизии брюшной полости, поскольку данные пальпации желудка могут вводить в заблуждение даже опытного хирурга [2]. Принимая во внимание высокую частоту обнаружения метастазов в регионарных лимфатических узлах вдоль общей печеночной, селезеночной, левой желудочной артерий и чревного ствола при распространенном РЖ, лимфаденэктомия этих узлов должна, по-видимому, стать стандартным методом хирургического лечения. Однако учитывая разноречивые данные, опубликованные в Японии, странах Европы и США [2], необходимо дальнейшее уточнение этого вопроса путем проведения масштабного, желательного многоцентрового, рандомизированного исследования. Лечение больных РЖ ранних стадий является не менее сложной задачей, чем лечение больных с опухолями III и IV стадий, что обусловлено отсутствием единого взгляда на тактику лечения. Тем не менее, в большинстве случаев при установлении точного диагноза больным следует выполнять субтотальную резекцию желудка, которая обеспечивает хорошие отдаленные результаты. При опухолях диаметром более 5 см и при первично-множественном раке желудка операцией выбора является тотальная гастрэктомия. Эндоскопически удалять опухоль необходимо толь-

ко после получения достоверных данных о распространении опухоли в пределах слизистой оболочки и отсутствии регионарных метастазов.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Особенности распространения РЖ в организме больного определяют необходимость проведения адъювантной терапии, поскольку хирургическое лечение способствует выздоровлению только тех больных, у которых опухоль распространилась в пределах удаляемого желудка, что в повседневной практике встречается лишь у сравнительно небольшого числа пациентов [2]. Лучевая терапия до настоящего времени не стала стандартным методом адъювантного лечения при РЖ (за исключением его кардиального отдела) в связи с высокой частотой развития осложнений и отсутствием достоверных данных о ее эффективности (табл. 2) [2]. Тем не менее, обнадеживающие результаты ее применения в ряде специализированных клиник обуславливают необходимость дальнейшего поиска более эффективных схем лечения и проведения их рандомизированных исследований.

Таблица 2
Выживаемость больных РЖ в зависимости от вида лечения

Вид лечения	Выживаемость, %	
	3 года	5 лет
Радикальная операция	35,5 + 4,9	30,1 + 4,7
Лучевая терапия + радикальная операция	51,8 + 6,8	44,8 + 7,1

Результаты применения химиотерапии (ХТ) у больных РЖ пока неутешительны. Проведение внутривенной ХТ после радикального хирургического лечения не способствовало достоверному повышению выживаемости больных по сравнению с таковой после только оперативного лечения [2]. В некоторых исследованиях доказаны преимущества использования при неоперабельном РЖ схемы FAMTX, суть которой состоит в биохимической модификации флуороурацила посредством назначения метотрексата в высоких дозах [6] и схемы FEP [7]. Согласно нашим данным, по клинической эффективности и частоте развития осложнений среди схем ХТ при РЖ оптимальной является схема FLEP. Результаты и перспективы применения различных препаратов и схем ХТ при неоперабельном РЖ подробно проанализированы нами в опубликованной ранее работе [8]. В целом, несмотря на положительные результаты отдельных исследований до внедрения в клиническую практику новых эффективных химиопрепаратов или схем лечения, рутинная внутривенная ХТ остается малоперспективной относительно повышения выживаемости больных. Более перспективными являются предоперационная суперселективная внутриартериальная ХТ и послеоперационная внутрибрюшная полихимиотерапия, применение которых в составе комбинированной терапии способствовало повышению выживаемости больных по сравнению с таковой при рутинной внутривенной ХТ и/или хирургическом лечении [2]. По нашим данным, 5-летняя выживаемость больных после внутриартериаль-

ЛЕКЦИЯ

ной суперселективной ХТ составила 68%, что значительно ($p < 0,05$) выше таковой только после хирургического лечения (26,5%) и предоперационной внутривенной ХТ с использованием тех же препаратов (30,1%). Показатели 10-летней выживаемости после внутриартериальной ХТ были также более высокими (63,6%) по сравнению с только хирургическим лечением (20,4%) и внутривенной ХТ (27,5%) [2]. Однако каждая из описанных выше методик имеет свои недостатки. Так, при проведении предоперационной суперселективной внутриартериальной ХТ не удается повлиять на свободные раковые клетки, остающиеся в брюшной полости после оперативного вмешательства, а также на метастазы опухоли в брюшине. В свою очередь, при проведении послеоперационной внутрибрюшной полихимиотерапии невозможно девитализировать опухоль и тем самым уменьшить ее размеры до операции. Представляется целесообразным провести рандомизированное исследование комбинированного применения этих двух методов с использованием схемы FLEP как наиболее эффективной в лечении РЖ.

На основании собственного опыта лечения больных РЖ и анализа результатов более 400 научных исследований [2] мы попытались спрогнозировать наиболее вероятные пути улучшения диагностики и лечения РЖ в XXI веке. Вероятно, будут совершенствоваться методы диагностики РЖ ранних стадий за счет проведения эндоскопического ультразвукового исследования и электронной эндоскопии, что позволит более широко применять щадящие методы радикального эндоскопического удаления опухолей. Возможно, наряду с этим наметится тенденция к увеличению объема существующих стандартных методов хирургического лечения больных с распространенным РЖ за счет выполнения сверхрасширенной лимфаденэктомии и профилактического удаления органов, которые потенциально могут быть поражены опухолью. Мы пессимистично смотрим на возможность синтеза уникального химиопрепарата для лечения больных РЖ, который наряду с высокой противоопухолевой эффективностью не обладал бы токсическими свойствами, присущими современным химиопрепаратам. Однако повышение эффективности ХТ возможно уже на современном этапе за счет использования такого способа введения препаратов, при котором достигаются более высокие его концентрации в опухоли. Одним из перспективных направлений является разработка специфичных препаратов для иммунотерапии, которые наряду с современными методами ХТ потенциально способны повысить выживаемость больных после радикальной операции [9, 10].

Следует отметить, что проведение многоцентровых рандомизированных исследований современных методов диагностики и лечения РЖ позволит в будущем разработать единую тактику медицинской помощи больным этой категории, что будет способствовать улучшению результатов их применения не

только на уровне отдельных клиник, но и в масштабах страны.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта UB1-2046 Фонда гражданских исследований и развития США.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 1998–2000 рр. Бюлетень національного канцер-реєстру України (Гол ред СО Шалімов). Київ, 2001. 54 с.
2. Щепотин ИБ, Эванс СРТ. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. Киев: Книга Плюс, 2000. 227 с.
3. Sonnenberg A. Cost-benefit analysis of testing for Helicobacter pylori in desepptic subjects. Am J Gastroenterol 1996; **91** (9): 1773–7.
4. Hampton JR, Harrison MJG, Mitchell JR, et al. Relative contributions of history-taking, physical evaluation, and laboratory investigation to diagnosis and management of medical outpatients. Br Med J 1975; **2**: 486–92.
5. Houbiers J, Busch O, van de Watering, et al. Blood transfusion in cancer surgery: a consensus statement. Eur J Surg 1995; **161**: 307–19.
6. Klein HO. Long-term results with FAMTX (5-fluorouracil, adriamycin, methotrexate) in advanced gastric cancer. Anticancer Res 1989; **9**: 1025–6.
7. Cunningham D, Cahn A, Menzies-Gow N, et al. Cisplatin, epirubicin and 5-fluorouracil has significant activity in advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1990; **9**: 123.
8. Щепотин ИБ, Эванс СРТ. Перспективы применения химиотерапии у больных с неоперабельным раком желудка. Онкол 2001; **2–3**: 191–5.
9. Chan AD, Morton DL. Active immunotherapy with allogeneic tumor cell vaccines: present status. Semin Oncol 1998; **25**: 611–22.
10. Nawrocccki S, Mackiewicz A. Genetically modified tumour vaccines – where we are today. Cancer Treat Rev 1999; **25**: 29–46.

MODERN APPROACHES TO PREVENTION, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER

I.B. Schepotin

Summary. Modern approached to prevention, diagnosis, and treatment of gastric cancer (GC) are reviewed. The GC «gold standard» is a combination of X-ray and endoscopic techniques with biopsy and subsequent ultrasonography of the abdominal cavity for ascites and metastases in liver. The volume of surgery should be defined prior to the operation on the basis of the above-mentioned tests. The peculiarities of GC dissemination in the host dictate the necessity of adjuvant treatment. Pre-surgery superselective intravenous chemotherapy and post-surgery intra-abdominal polychemotherapy are promising treatment techniques for patients with GC. In order to develop unified tactics of medical help this category of patients, multicenter randomized studies are needed to investigate methods for diagnostics and therapy of GC.

Key Words: gastric cancer, prevention, diagnostics, treatment.

Адрес для переписки:

Щепотин И.Б.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины,
отделение абдоминальной онкологии