

ГБОУ ВПО  
Кубанский государственный медицинский университет  
Минздрава России

Кафедра онкологии  
с курсом торакальной хирургии  
ФПК и ППС

# РАК ЖЕЛУДКА



доцент, д.м.н.  
Барышев  
Александр Геннадиевич



# Заболеваемость и смертность в РФ

- В Краснодарском крае в последние 5 лет (2013-2017 гг.) наблюдается незначительный рост показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями желудка. В 2017 году число впервые выявленных злокачественных новообразований желудка составило 1287 случаев. В Российской Федерации за 2013-2016 гг. заболеваемость злокачественными новообразованиями желудка снизилась на 2,7%. средний возраст заболевших – 65,5 лет, пик заболеваемости приходится на 75-79 лет



# Заболеваемость и смертность в РФ

- Смертность в РФ в 2012 г. – 22,3 на 100 тыс, в 2016 г. – 20,2 на 100 тыс. (муж-25,3/жен-15,7)
- По смертности: 2-е место у мужчин и 3-е у женщин, одногодичная летальность – 56%
- 10-летняя выживаемость после радикального лечения - 12,8%



## Динамика впервые выявленных случаев злокачественных новообразований в Краснодарском крае в 2013-2017 гг.

Локализация злокачественных новообразований	Годы					прирост /убыль к 2013 г. (случаи)
	2013	2014	2015	2016	2017	
<i>Злокачественные новообразования – всего (C00-97)</i>	<b>23695</b>	<b>23981</b>	<b>24104</b>	<b>25695</b>	<b>26390</b>	<b>2695</b>
желудка (C16)	1168	1170	1112	1234	1287	119



# Заболеваемость

- За последние 5 лет в Краснодарском крае доля больных со злокачественными опухолями желудка, выявленными в запущенных стадиях заболевания, снизилась (с 52,0% в 2013 г. до 45,9% в 2017 г.).
- Одногодичная летальность при злокачественных новообразованиях желудка за 5 лет также уменьшилась с 50,2% в 2013 г. до 49,3% в 2017 г.
- Мужчины болеют в 1,4 раза чаще женщин. В структуре онкозаболеваемости среди мужчин и женщин – 6,1% и 3,8% соответственно.
- Пик заболеваемости у мужчин – 60-69 лет, у женщин – 65-69 лет



**Динамика смертности от злокачественных новообразований по основным локализациям в Краснодарском крае в 2013-2017 гг. (на 100 тыс.населения)**

<b>Локализация злокачественных новообразований</b>	<b>Годы</b>					<b>% прироста/убыли к 2013 г.</b>
	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	
<i><b>Все локализации</b></i>	<b>194,8</b>	<b>193,2</b>	<b>200,2</b>	<b>193,4</b>	<b>189,1</b>	<b>-4,4</b>
<b>Желудок</b>	18,0	16,7	16,1	16,0	14,6	-18,9



# Смертность и одногодичная летальность

- Уровень смертности в 2013 г.: по краю – **18,2** на 100 тыс за 5 лет снизился на -18,9% (**14,6**), по РФ – 22,3 на 100 тыс. (снизился на 10,8%).
- Одногодичная летальность составила 17,7, увеличение от 2009 г. на 22,9%!!!
- Запущенность в 2009 (52,3%) а в 2013 году составила 52,0%



**Удельный вес числа больных злокачественными  
новообразованиями, взятых на учет с IV стадией  
заболевания  
в 2013-2017 гг. (%)**

Локализация злокачественных новообразований	Годы					% при- роста/ убыли к 2013 г.
	2013	2014	2015	2016	2017	
Всего	19,5	19,4	19,4	19,2	19,0	-2,6
Желудок	52,0	51,4	45,4	45,5	45,9	-11,7



# **Структура контингентов , распределение по стадиям впервые взятых на учет**

- В структуре контингентов онкобольных на конец 2013г в крае 5152 пациентов. За 5 лет численность контингентов больных злокачественными новообразованиями желудка среди населения Краснодарского края увеличилась на 1007 человек (показатель на 19,1%).



# Распространенность

934 тыс. новых случаев и 700 тыс. смертельных исходов  
2013 год



Заболеваемость

- >20 / 100 000
- $\geq 10 \leq 20$  / 100 000
- <10 / 100 000



# Эпидемиология рака желудка



**Заболеваемость ASR (число случаев/100 000)**



# Эпидемиология рака желудка





# Факторы риска возникновения РЖ

- Содержание микроэлементов в воде и почве
- Кислотный состав почвы
- Группа крови А(II) – чаще на 15 – 20%
- Особенности питания (мало животного белка, свежей зелени, витамина С, микроэлементов, молока и молочных продуктов, преобладание растительных продуктов с избытком крахмала, употребление горячей пищи, нерегулярное питание)
- Афлотоксины
- Курение, особенно в сочетании с алкоголем



# Факторы риска возникновения РЖ

- Чрезмерное потребление поваренной соли
- Нитраты  нитриты + снижение кислотности
- *Helicobacter pylori*, содержащая ген *cagA* (у 60%) и *vacA* (у 100%), - токсин *VacA*, сайты *m1*, *m2*, *s1*, *s2* (Martin J. Blaser)
- Вирус Эпштейна-Барр выявлен в 80% случаев низко дифференцированного рака с выраженной лимфоидной инфильтрацией (Nasamura S. et al., 1994)
- Мутация гена *CDH1*, приводящая к инактивации E-кадгерина



# Группы риска развития рака желудка

- Больные с аутоиммунным гастритом
- Больные с Нр-ассоциированным атрофическим гастритом
- Больные с кишечной метаплазией и/или дисплазией СОЖ
- Больные с язвенной болезнью желудка
- Больные с резекцией части желудка, ваготомией и гастроэнтероанастомозом
- Родственники I линии больных раком желудка
- Пациенты с уровнем сывороточного пепсиногена (ПГ) менее 70 нг/мл и соотношением ПГ I / ПГ II менее 3 (чувствительность 84,6%, специфичность 73,5%)



# Предраки желудка (ВОЗ, 1972)

## Предраковые состояния

- Культура желудка
- В12-дефицитная анемия
- Язва желудка

## Предраковые изменения

- Атрофический гастрит с дисплазией и метаплазией эпителия
- Болезнь Менетрие
- Аденоматозный полип



## Соотношение смертности от рака желудка и инфицированности *H.pylori*

### Распространенность инфекции *H.pylori*

Россия – 80-100%

Китай – 80-100%

Япония – 70-95%

Алжир – 70-95%

Коста-Рика – 70-95%

Эквадор – 70-95%

Чили – 70-95%

Смертность от рака желудка  
более 30 на  
100 000 населения

Австралия – 4%

Бельгия – 5%

Великобритания - 9%

Израиль – 15%

Франция – 20%

Канада – 13,6%

США - 23%

Смертность от рака желудка  
менее 10 на  
100 000 населения



# Атрофический Нр-ассоциированный гастрит – наиболее частое предраковое заболевание

## Каскад предраковых изменений при атрофическом гастрите

Нормальная слизистая

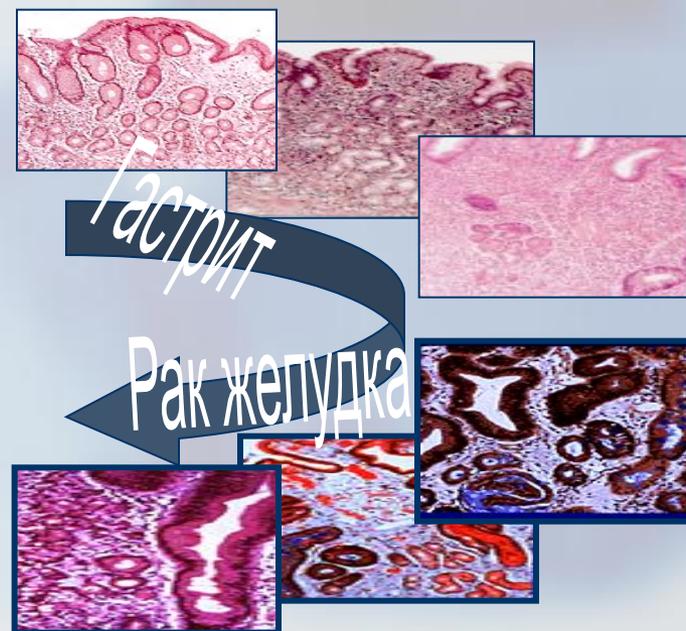
Хронический активный гастрит

Атрофический гастрит

Кишечная метаплазия (типы I/II/III)

Дисплазия

Рак желудка



# Роль *H.pylori* в канцерогенезе





# Снижение смертности больных с раком желудка определяется решением ряда задач

- Скрининг больных с целью выявления предраковых состояний
- Диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка
- Скрининг больных с целью выявления развившегося раннего рака желудка
- Выбор адекватной терапии в зависимости от микростадии раннего рака
- Первичная и вторичная профилактика развития рака желудка



# Патоморфология

- Аденокарцинома (3 ст дифференцировки)
- Слизистая аденокарцинома
- Перстневидно-клеточный с-ч
- Скиррозный с-ч
- Железисто-плоскоклеточный с-ч
- Недифференцированный рак
- Неклассифицируемый рак



# Патоморфология

## Дифференцированные аденокарциномы:

- Папиллярные аденокарциномы (pap)
- Высоко дифференцированная аденокарцинома (tub1)
- Умеренно дифференцированная аденокарцинома (tub2)

## Низко дифференцированная аденокарцинома:

- Солидный тип (por1)
- Несолидный тип (por2)
- Перстневидноклеточный рак (sig)
- Муцинозная аденокарцинома (muc)



# Патоморфология

## Специальные типы опухолей:

- плоскоклеточный рак
- Железисто-плоскоклеточный (диморфный рак)
- карциноидные опухоли
- прочие типы (мезенхимальные опухоли - GIST, лимфосаркомы и т.д.)



# Типы роста РЖ

1. Грибовидный или полиповидный тип
2. Экзофитно-изъязвлённый тип  
(блюдцеобразный рак)
3. Язвенно-инфильтративный тип
4. Диффузно-инфильтративный тип  
(linitis plastica)
5. Неклассифицируемые опухоли



# Факторы прогноза РЖ

1. Распространённость и характеристика лимфогенного метастазирования
2. Форма (тип) роста опухоли
3. Глубина инвазии опухолью стенки желудка



# Факторы неблагоприятного прогноза РЖ

1. Наличие опухоли по краю резекции
2. Диффузно-инфильтративная форма роста
3. Анеуплоидия
4. Инвазия сосудов
5. Проксимальная локализация опухоли
6. Молодой возраст
7. Значительная потеря массы тела до начала лечения

# Классификация



- Tis carcinoma in situ, тяжелая дисплазия
  - T0 отсутствие данных о первичной опухоли
  - T1 инвазия слизистой до подслизистого слоя
  - T1a инвазия в собственную или мышечную пластинки слизистой
  - T1 b инвазия в подслизистую основу
  - T2 инвазия в мышечную оболочку
  - T3 опухоль прорастает в подсерозную основу
  - T4 a прорастает в серозную оболочку
  - T4 b прорастает в соседние структуры
- (1) соседние структуры это: селезёнка, диафрагма, кишечник, надпочечник, почки и т.д.
- (2) Внутрстеночное распространение на 12-перстную кишку или пищевод классифицируется по наибольшей глубине инвазии при всех локализациях, включая желудок
- (3) Распрстранение на желудочно-ободочную, желудочно-печёночную связки, сальники без инвазии в брюшину, классифицируют как T3



# Классификация

## **N Регионарные лимфатические узлы**

**Nx** недостаточно данных для оценки регионарных л/узлов

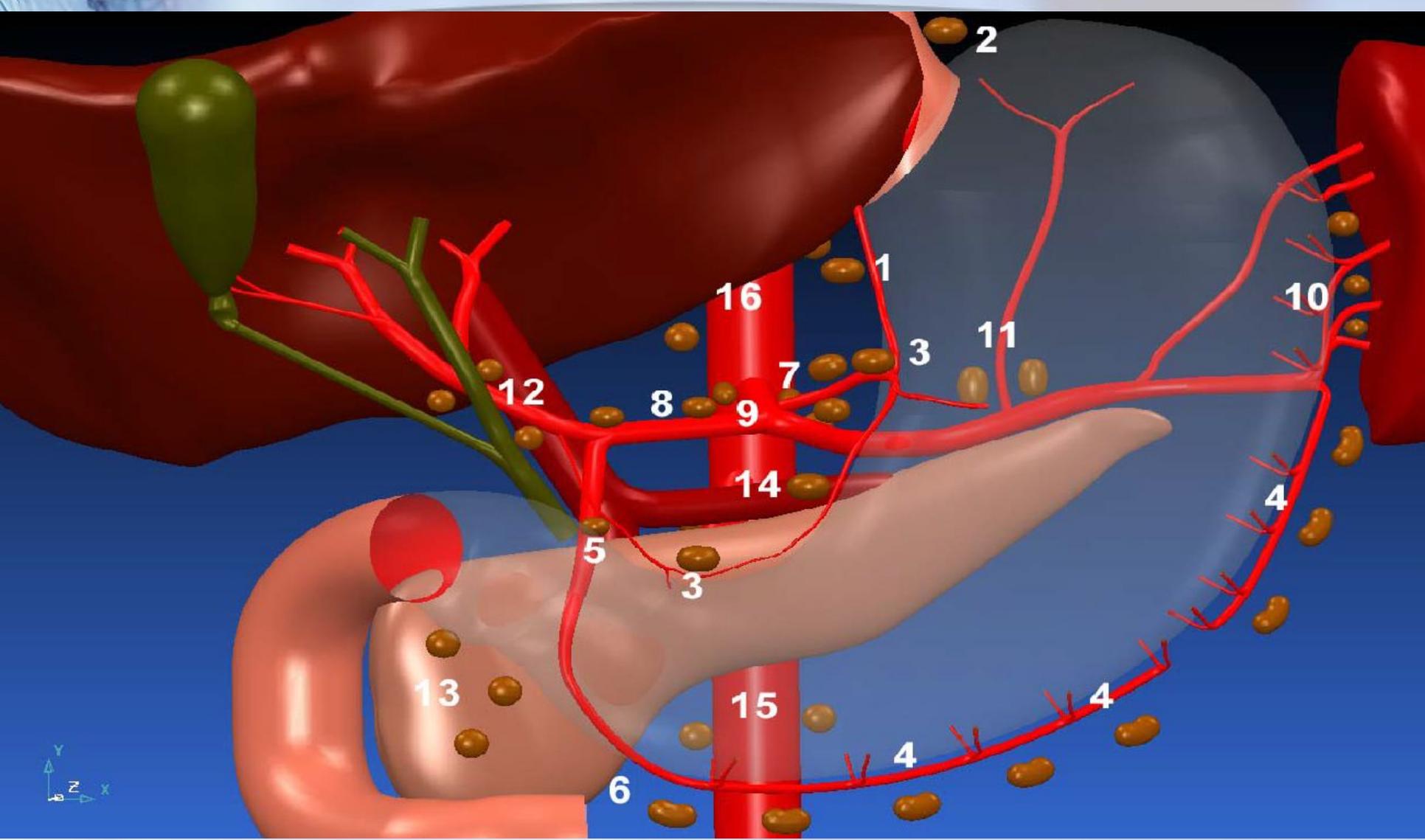
- **N0** нет признаков метастатического поражения регионарных л/узлов
- **N1** имеются метастазы в 1-2-х л/узлах
- **N2** имеются метастазы в 3- 6-ти л/узлах
- **N3** имеются метастазы в 7 и более л/узлах
- **N3a** метастазы в 7-15 л/у, **N3b** в 16 и более л/у

## **M Отдалённые метастазы**

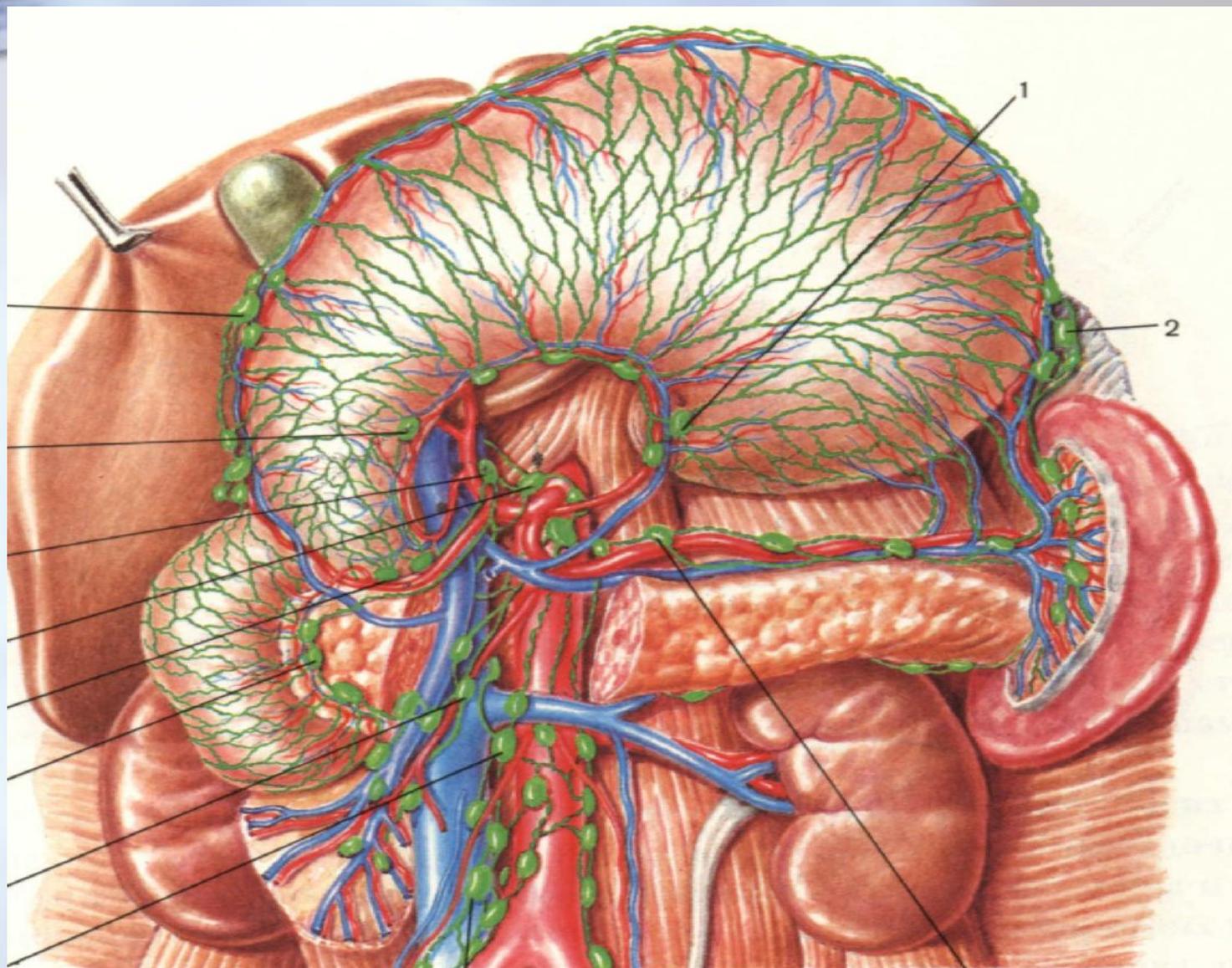
- **Mx** недостаточно данных для определения отдалённых метастазов
- **M0** нет признаков отдаленных метастазов
- **M1** имеются отдаленные метастазы (Вирхова, Крукенберга, Шницлера, сестры М.Джозеф, канцероматоз брюшины, в печень)



# Лимфатическая система желудка



# Лимфатическая система желудка





# Этапы метастазирования РЖ

1. Перигастральные л/коллекторы (№1-6)
2. Забрюшинные л/узлы по ходу: левой желудочной артерии (№7), общей печёночной (№8), чревного ствола (№9), в воротах селезёнки (№10), по ходу селезёночной артерии (№11)
3. Л/узлы гепатодуоденальной связки (№12), ретропанкреатодуоденальные (№13), верхней брыжеечной артерии (№14), средне-ободочной артерии (№15), парааортальные (№16), по передней поверхности головки подж/железы (№17), по нижнему краю головки подж/железы (№18), поддиафрагмальные (№19), пищевода отверстия диафрагмы (№20), нижние параэзофагеальные (№110), диафрагмальные (№111), л/узлы заднего средостения (№112)

# Стадии РЖ



Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T1	N1	M0
	T2 a/b	N0	M0
Стадия IIA	T1	N2	M0
	T2 a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Стадия IIIA	T2 a/b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
Стадия IIIB	T4b	N0, N1	M0
	Ta	N2	M0
	T3	N3	M0
Стадия IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
Стадия IV	любая T	любая N	M1



# Клиническая классификация Japanese Gastric Cancer Association, 1998

- Клиническая (c)
- Хирургическая (s)
- Морфологическая (p)
- Окончательная (f )

## Описание первичной опухоли

- U (upper third) – проксимальная треть
- M (middle third) - тело
- L (lower third) – антральный отдел



# Клиническая классификация Japanese Gastric Cancer Association, 1998

## Описание первичной опухоли

- U (upper third) – проксимальная треть
- M (middle third) - тело
- L (lower third) – антральный отдел

Стенка желудка: передняя(ant), задняя (post)

Кривизна желудка: малая(less), большая(gre)

Циркулярное поражение – Circ (circumferential involvement)



# Клиническая классификация Japanese Gastric Cancer Association, 1998

## Глубина инвазии (T):

- в пределах слизистой – m (mucosa)
- в пределах подслизистой – sm (submucosa)
- до мышечного слоя – mp (muscularis propria)
- - ss (subserosa)
- в серозу – se (serosa exposed)
- в соседний орган – si (serosa infiltrating)
- Для T 1 – sm1 < 0,5mm и sm2 > 0,5mm (инвазия в субмукозный слой)



# Клиническая классификация Japanese Gastric Cancer Association, 1998

(описание рака оперированного желудка)

1. Причина предшествующей операции (доброкачественная, злокачественная, неопределённая)
2. Время, прошедшее после операции в годах
3. Локализация опухоли: анастомоз (A), линия механического шва (S), другая локализация в культе (O), тотальное поражение (T), переход на пищевод (E), тощую кишку (J), дуоденум (D)



# Клинические формы рака желудка

- Диспептическая
- Лихорадочная
- Отёчная
- Кахектическая
- Желтушная
- Тетаническая
- Нарушение углеводного обмена
- Латентная



# Основные синдромы РЖ

- Болевой
- Желудочного дискомфорта
- Анемический
- Дисфагический
- Нарушения эвакуации из желудка



# Синдром «малых» признаков

- слабость, утомляемость в течении недель и месяцев
- стойкое понижение и потеря аппетита
- желудочный дискомфорт
- прогрессирующее похудание
- стойкая анемия
- депрессия, апатия



# Диагностика

- Жалобы
- Анамнез
- Объективное исследование
- ЭГДС, хромоэндоскопия с 0,1% индигокармином
- Рентгенография с двойным контрастированием
- Эндоскопическое УЗИ (при инфильтративной форме)
- УЗИ органов брюшной полости (чув-ть 96%, спец-ть 87%)
- Рентгенография ОГК
- РКТ
- МРТ
- Стернальная пункция



# Лечение

- Оперативное
- Комбинированное
- Комплексное



# Показания к радикальному хирургическому лечению

1. Возможность полного удаления опухоли
2. Отсутствие отдалённых метастазов: в печени (Н1-Н3), Вирхова, Крукенберга, Шницлера, с.М. Джозеф, канцероматоза брюшины (Р1-Р3),
3. Функциональная переносимость вмешательства



# Определение радикальности вмешательства при РЖ

1. Радикальные операции (тип А) – отсутствие резидуальной опухоли с высокой вероятностью излечения
2. Условно-радикальные операции (тип В) – отсутствие резидуальной опухоли, по вероятности наличия субклинических опухолевых очагов
3. Паллиативные операции (тип С) – наличие резидуальной опухоли:
  - R0 – отсутствие макро- и микроскопической резидуальной опухоли
  - R1 – наличие микроскопической резидуальной опухоли (чаще по линии резекции)
  - R2 – наличие макроскопической резидуальной опухоли



# Определение радикальности вмешательства при РЖ

Тип	pT	N/D	N	P	M	Линии резекции
Тип А	T1-3	N0/ D1-D3 N1/ D2-D3	N0	P0	M0	-
Тип В	T4a/b	N2/ D2-D3	Отсутствие резидуальной опухоли			-
Тип С	Наличие резидуальной опухоли					



# Принципы лечения рака желудка

Установлены стадии после диагностики(клинически):

1)Tis или cT1a-хирургическое лечение

2)Потенциально резектабельный (по медицинским и хирургическим показаниям):

T1b-хирургическое лечение

T2–4N0M0; T1-4N1-3bM0 хирургическое лечение или периоперативная химиотерапия , или предоперационная химиолучевая терапия с последующим хир.лечением

3)Потенциально нерезектабельный(T1-4N1-3bM1):

а)по хирургическим показаниям- использование химиотерапии с фторпиримидинами и(или) таксанами и лучевая терапия (или предоперационная химиотерапия) с последующим хир.лечением

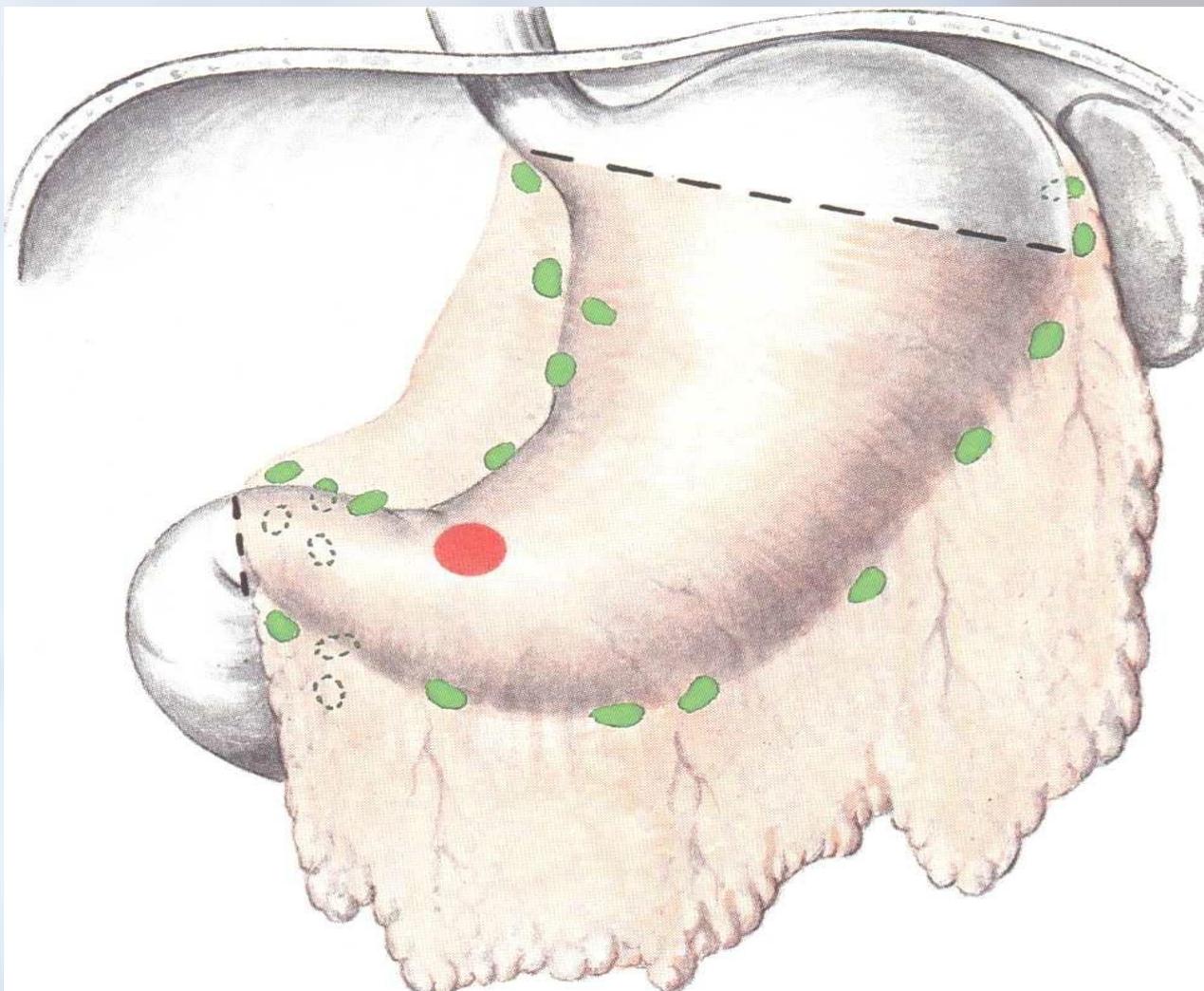
4) Метастатический рак(M1)-паллиативное лечение



# Виды оперативных вмешательств

- Стандартные (субтотальная дистальная резекция желудка, проксимальная резекция желудка, гастрэктомия)
- Расширенные: D2 (№1-11), D3(№1-16), D4 (D3+ парааортальные л/у от устья н/брыжеечной артерии до бифуркации аорты - №16b2, а также №17,18)
- Комбинированные

# Субтотальная дистальная резекция желудка



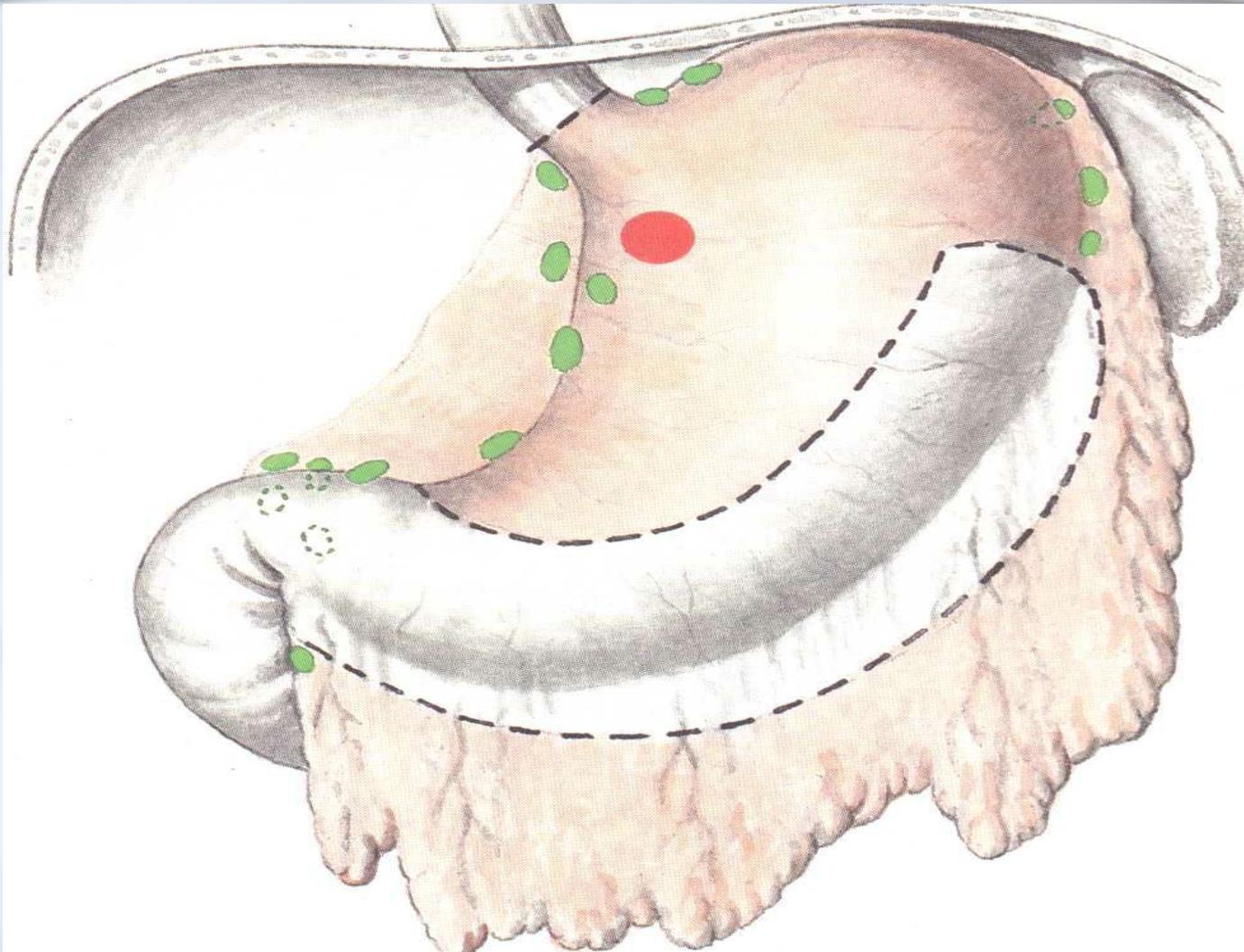


# Оперативное лечение РЖ

Субтотальная дистальная резекция желудка выполняется, если:

- форма роста опухоли экзофитная (кишечная),
- нет перехода на угол желудка,
- нет мультицентричных очагов роста,
- отсутствуют метастазы в лимфоузлы паракардиальной зоны, забрюшинные, селезёночные, в области чревного ствола

# Проксимальная резекция желудка





# Оперативное лечение РЖ

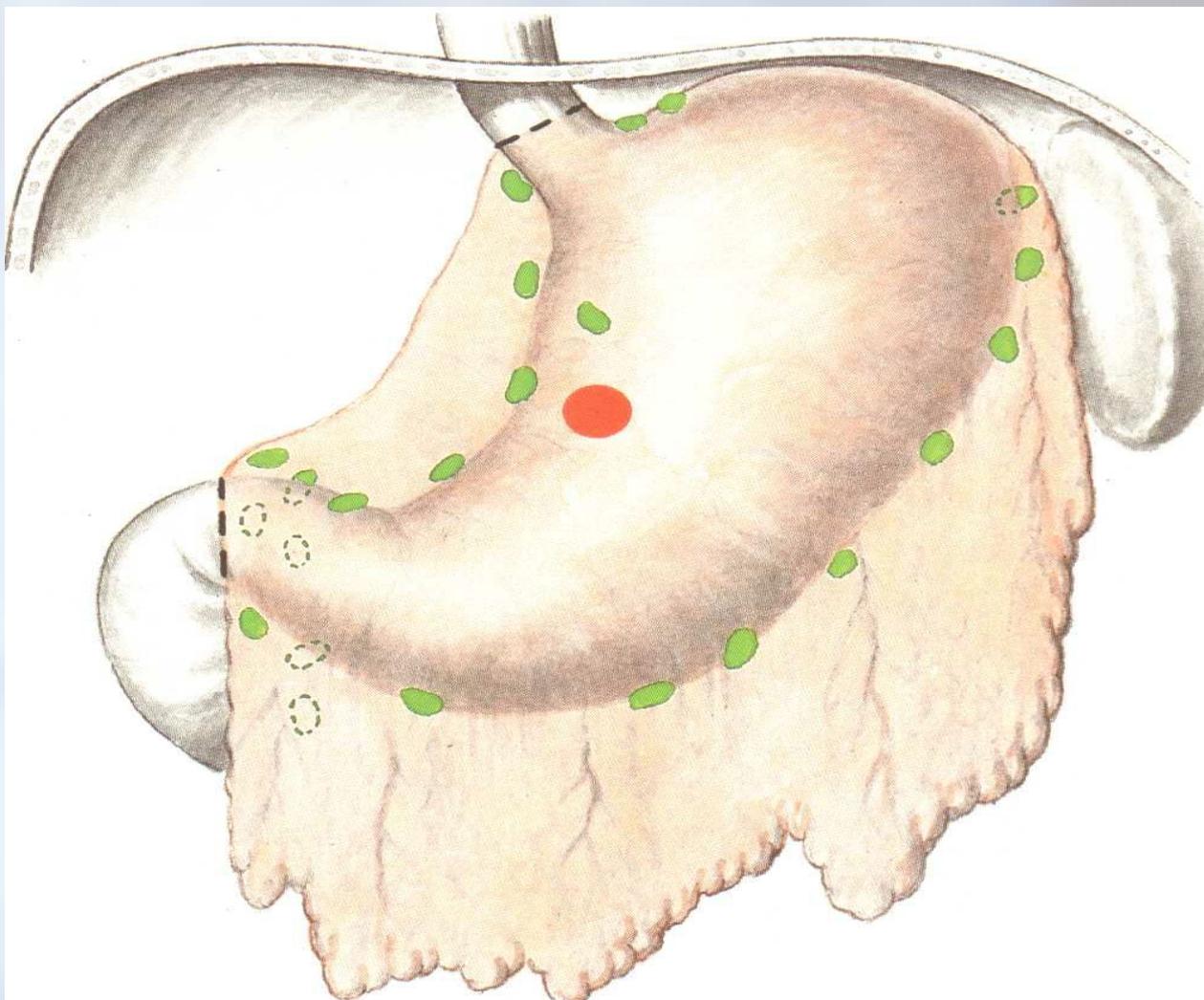
Проксимальная резекция желудка выполняется при экзофитном раке субкардиальной зоны без поражения верхней трети тела желудка, при размере опухоли до 4 см

Во всех остальных случаях должна выполняться расширенная гастрэктомия

D2



# Гастрэктомия



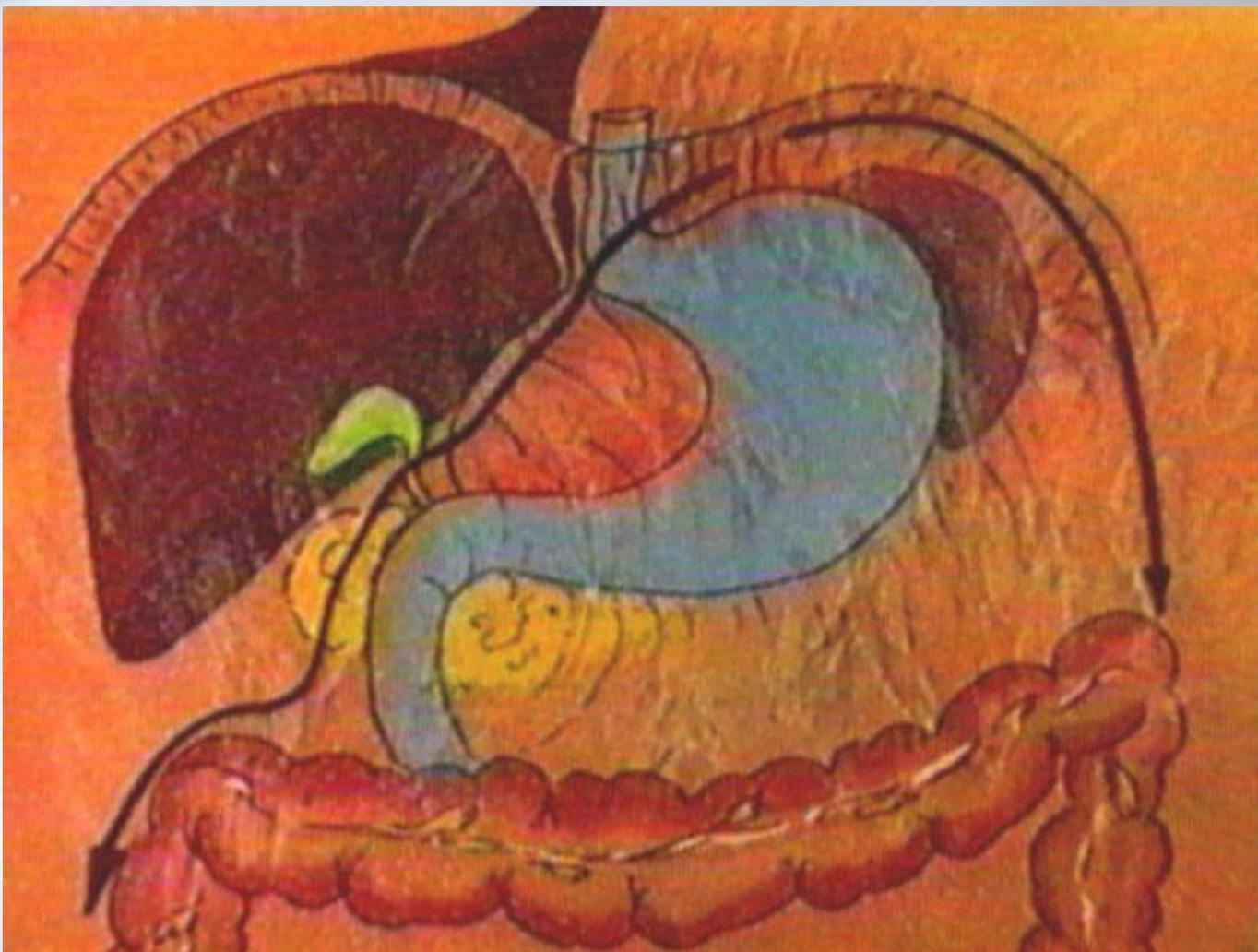


# Оперативное лечение РЖ

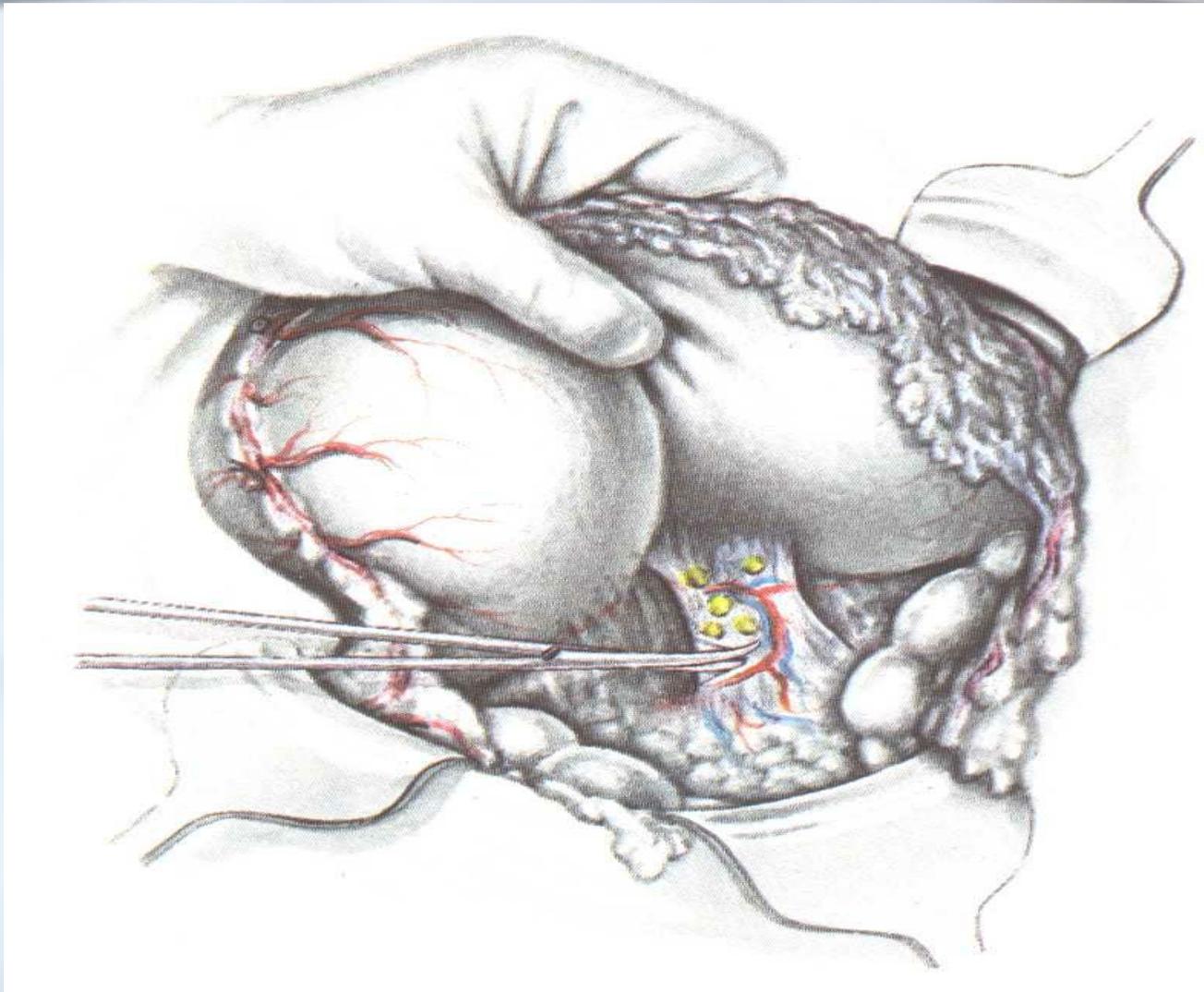
...превентивное моноблочное удаление зон регионарного метастазирования с первичным очагом... (Jinnai, 1962)

Первый сравнительный анализ результатов расширенных операций провели Mine M., Majima S. et al. в 1970 году: улучшение отдалённых результатов, регионарные метастазы при D2-3 в 21%, при D0-1 в 10%

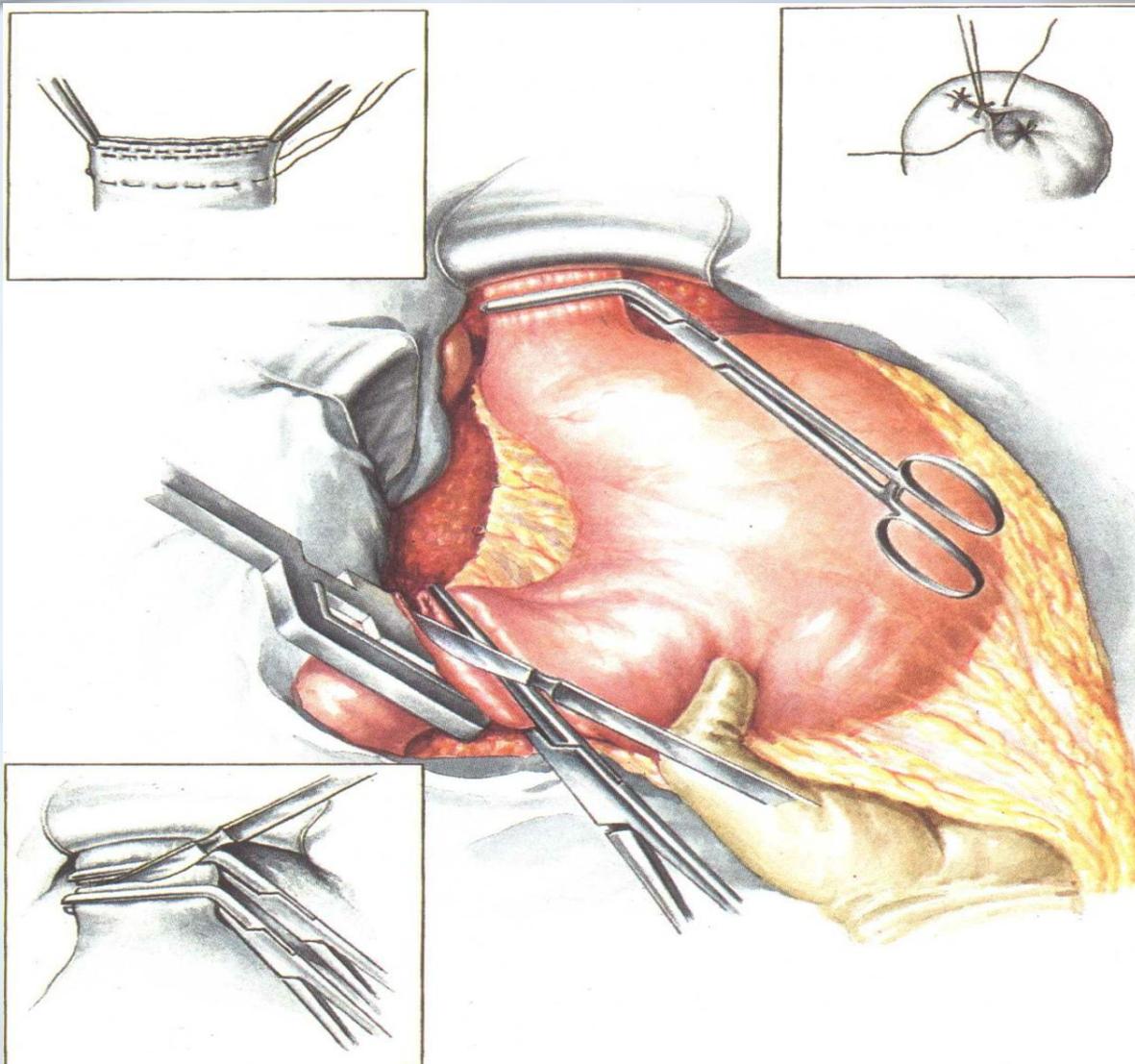
# Начало мобилизации препарата



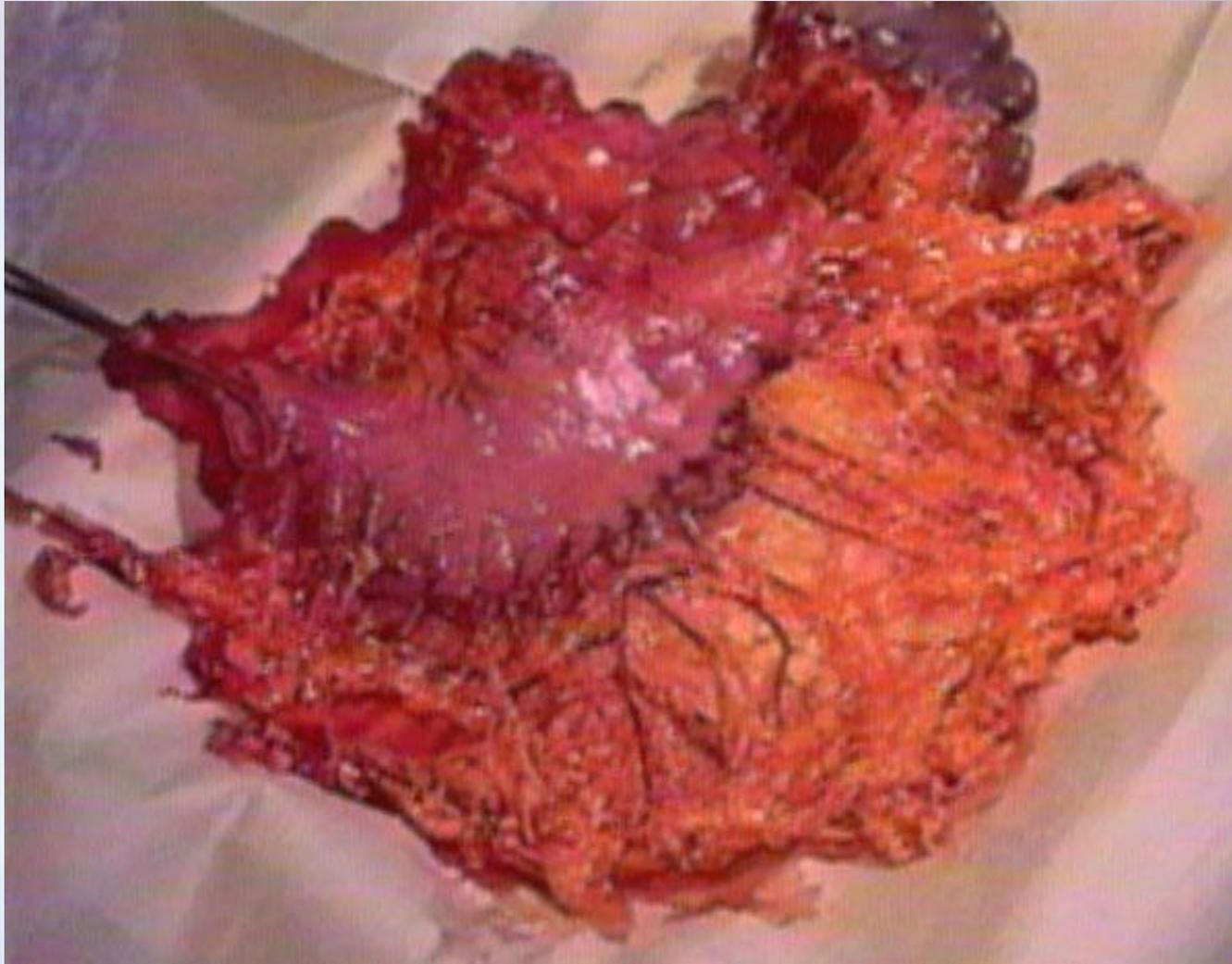
# Перевязка левой желудочной артерии



# Удаление препарата



# Удалённый препарат





## Принципы лечения рака желудка (после операции) на основании уровня резекции, патологоанатомической и клинической классификаций (pTNM), у пациентов, не получавших предоперационной химио- и лучевой терапии

- R0 резекция:

pTis или pT1, N0-наблюдение

pT2, N0 –наблюдение или индивидуально(молодой возраст, низкая дифференцировка опухоли): химиотерапия(5Фу, капецитабин)+ химиолучевая терапия+химиотерапия(5Фу, капецитабин)

pT3, pT4, N 0-3 или pT1-4, N1-3b : химиотерапия(5Фу, капецитабин)+ химиолучевая терапия+химиотерапия(5Фу, капецитабин) или химиотерапия для пациентов с D2 лимфодиссекцией.

R1 резекция: химиолучевая терапия с фторпиримидинами

R2 резекция: химиолучевая терапия с фторпиримидинами или паллиативная терапия

pM1-паллиативная терапия



# Периоперативная и постоперативная химиотерапия

- периоперативная химиотерапия  
(3 цикла перед и 3 цикла послеоперации):  
5FU+ cisplatin  
ECF (epirubicin, cisplatin, 5FU)  
ECF (модификации):  
Epirubicin, oxaliplatin, 5FU  
Epirubicin, cisplatin, capecitabine  
Epirubicin, oxaliplatin, capecitabine

Постоперативная (адъювантная) химиотерапия  
(для пациентов получивших D2 лимфодиссекцию)

- Capecitabine + oxaliplatin  
или
- Capecitabine + cisplatin



# Терапия метастатического рака желудка

- Рекомендовано 2 линии терапии.

**1 –линия:** режимы, включающие

- Таксаны, фторпиримидины, препараты платины, иринотекан, эпирубицин

При гиперэкспрессии Her 2-neu рецепторов в опухоли: таргетная терапия  
Трастузумаб(совместно с химиотерапией)

Первое введение трастузумаб 8 мг/кг в в.в 1 день цикла, затем  
трастузумаб 6 мг/кг в.в.инф. каждый 21 день

или

трастузумаб 6мг/кг в.в инф.(начальная доза) в 1 день цикла, затем 4 мг/кг  
в.в.инф каждый 14 день

**2-линия:** включает те режимы, которые не были использованы в 1 линии.

режим предпочтения : рамуцирумаб и паклитаксел

рамуцирумаб 8 мг/кг в.в.инф в 1 и 15 дни цикла

паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в1, 8, и 15 дни 28 дневного цикла



# Режимы химиотерапии местно-распространенного и метастатического рака желудка

Монохимиотерапия:

1) 5-фторурацил:  $800 \text{ мг / м}^2$  / 1-5 суток (постоянная инфузия), каждый 28 день

2) капецитабин:  $2500 \text{ мг / м}^2$  / сут, р.о. (в 2 приема) с 1-го по 14-й день, каждый 21 день

Полихимиотерапия:

CF: цисплатин  $100 \text{ мг / м}^2$  в 1-й день + 5-фторурацил  $1000 \text{ мг / м}^2$  1-5 дни. (постоянная инфузия), каждые 28 дней

ECF: эпирубицин  $50 \text{ мг / м}^2$  в 1-й день + цисплатин  $60 \text{ мг / м}^2$  в 1-й день + 5-фторурацил  $200 \text{ мг / м}^2$  в сутки, постоянная внутривенная инфузия, цикл повторяется каждые 3 недели



# Режимы химиотерапии

DCF: Доцетаксел  $75 \text{ мг/м}^2$  1 день, цисплатин  $75 \text{ мг/м}^2$  1 день, 5-фторурацил  $750 \text{ мг/м}^2$  1-5 день, непрерывная суточная инфузия; каждые 3 недели

При метастатическом раке желудка с экспрессией в опухоли рецепторов Her 2 -neu применяют трастузумаб  $6 \text{ мг/м}^2$  каждые 3 недели (первая доза  $8 \text{ мг/м}^2$ ) совместно с химиотерапией

Во 2-линии режимы на основе таксанов, иринотекана, оксалиплатина.

Таргетная терапия:

Рамуцирумаб  $8 \text{ мг/м}^2$  в.в, 1 раз в 2 недели + паклитаксел  $80 \text{ мг/м}^2$ , 1, 8, 15 дни, каждые недели (Рамуцирумаб -антагонист фактора роста эндотелия сосудов, который связывает рецептор VEGFR-2 и блокирует лиганды рецептора VEGF-A, VEGF-C, и VEGF-D).



# Результаты лечения РЖ

- Стадия I – 74,0%(D1), 92,4% (D2,3)
- Стадия II – 66,1% (D1), 75,9% (D2,3)
- Стадия III – 24,6% (D1), 47,7%(D2,3)
- Стадия IV - 0% (D1), 16% (D2,3)



## Результаты лечения РЖ (5-ти летняя выживаемость б-х , пролеченных в 2001 году)

- I стадия м/ж – 77,6/74,0%
- II стадия м/ж – 53,9/62,2%
- III стадия м/ж – 48,5/49,5%
- IV стадия м/ж – 17,2/18,7%
- Общая м/ж - 35,7/37,8%