

**Комунальний заклад Херсонської обласної ради
«Херсонський обласний онкологічний диспансер»**

**Скринінг передракових захворювань та
раку шлунка**

Методичні рекомендації

ХЕРСОН

2012

Заклад-розробник: КЗ «Херсонський обласний онкологічний диспансер»,
абдомінально-проктологічне відділення

Автори: Ковальський Михайло Леопольдович, завідувач
абдомінально-проктологічним відділенням ХООД
Гайдай Микола Михайлович лікар-онкохірург
абдомінально -проктологічного відділення
Телефон відділення 35-92-87

Рецензент: Жердзицкий Валентин Олександрович - заступник
головного лікаря з організаційно-методичної роботи.

Розроблено для лікарів загальної практики, сімейної медицини,
терапевтів, хірургів, ендоскопістів.

Проблема діагностики та лікування хворих на рак шлунка (РШ) і України, як і в усьому світі, є однією з найактуальніших у сучасній онкології. Захворюваність цією патологією залишається високою і більшості країн, причому серед чоловіків її рівень вдвічі вище, ніж серед жінок. Щорічно в світі реєструється до 750 тис. нових випадків РШ. Серед 48 країн світу, в яких ведеться облік онкологічних захворювань, за показниками цього захворювання Україна займає восьме місце. За даними Національного канцер-реєстру України (2010р), в структурі захворюваності чоловічого населення РШ займає 3 місце, серед жіночого населення-5 місце. Разом з тим у структурі смертності від злоякісних новоутворень РШ посідає третє місце як у чоловіків (після раку легенів, товстої і прямої кишки), так і у жінок (після раку молочної залози, товстої і прямої кишки).

У 2010 р. захворюваність РШ в Україні склала 23,97 на 100 тис. населення, що значно перевищує загальний світовий показник-14, 3 на 100 тис. населення. В Україні в 2010р. смертність від РШ склала 18,52 на 100 тис. населення (серед чоловіків-24, 33; серед жінок-13, 55), у світі відповідно - 11,14 на 100 тис. населення (серед чоловіків-17, 78, серед жінок-6, 92). Серед осіб, які вперше захворіли на РШ в 2009 році не прожили 1 року 62,2% захворівших.

Із всіх вперше зареєстрованих випадків РШ в 2010 р. на профілактичних оглядах виявлено всього 9,3%. Частота діагностики РШ з I-II стадією досить низька - лише 36,4% серед вперше виявлених. Значну частину складають хворі, у яких на момент звернення за медичною допомогою діагностують IV стадію хвороби (30,8%). Лише у 20-30% пацієнтів з вперше встановленим РШ можливо виконати радикальну операцію. Вживання хворих з локалізованими пухлинами значно краще, ніж з поширеними. Тому одним з найважливіших завдань своєчасної діагностики РШ є виявлення пухлини на доклінічних стадіях, коли можливо радикальне хірургічне втручання з мінімальним обсягом (у т.ч. ендоскопічні резекції слизової оболонки шлунка).

РШ є складною патологією в ракурсі діагностики. Причиною пізньої діагностики хвороби є найчастіше малосимптомний перебіг захворювання, або наявність симптоматики, що відповідає клінічним проявам інших захворювань шлунка (хронічного гастриту, виразкової хвороби).

Тому зусилля фахівців спрямовані на пошук критеріїв ранньої діагностики РШ, зокрема із застосуванням методу скринінгу.

Програма скринінгу РШ, багато років діючи в Японії забезпечила позитивні результати: рівень смертності від цієї хвороби знизився на 68% серед чоловіків і на 37% серед жінок. В Україні і 2006 році розроблений скринінг груп ризику РШ з використання* анкет профілактичного обстеження, який передбачає врахування даних анамнезу захворювань шлунка. Наступним етапом має стати розробка системи скринінгу для виявлення передракових станів передракових змін слизової оболонки шлунка і раннього раку шлунка.

Фонові і передракові захворювання шлунку

У більшості випадків рак шлунка розвивається на тлі довгі існуючих передпухлинних станів слизової. Термін «передракові: означає морфологічно підтвержене заміщення нормальної слизової оболонки на диспластичну.

До передракових змін слизової оболонки належить **кишков; метаплазія і дисплазія епітелію**. Кишкова метаплазія є часті патоморфологічні явищем. При наявності атрофічного гастриту і РП її виявляють практично у 100%. Діагностувати кишкову метаплазію можна не тільки за допомогою гістологічного дослідження, а : макроскопічно при ФГДС. Кишкову метаплазію поділяють на **повн (тонкокишкову) і неповн (товстокишкову)**. Про дисплазію слизової шлунка свідчить наявність клітинної атипії, порушенні диференціювання епітелію і його структури. **Виділяють 3 ступен дисплазії: 1 -легка; 2-номірна, 3-виражена.**

Термін «фонові» можна трактувати як суму клінічного біологічних, анатомічних умов, при яких ризик розвитку раку шлунка підвищений. Фонові і передракові захворювання н обов'язково призводять до раку. Доведено зв'язок розвитку (*Helicobacter pilori*) НР - асоційованих гастритів на ТЛ антибактеріальної терапії та зниження ризику раку шлунка пролікованих хворих.

У 2000 році на міжнародній погоджувальній конференції японських, американських і європейських вчених була запропонована схема ранніх змін в слизовій шлунка, що **включає 5 діагностичних категорій: норма; підозра на дисплазію; неінвазивна дисплазія;**

тоозра на інвазивний рак; рак.

До фонових захворювань відносяться:

1. Хронічний гастрит з атрофією та кишковою метаплазі
2. Аденоми шлунка
3. Інфікування *Helicobacter pylori* (НР)
4. Перніціозна анемія
5. Стан після резекції шлунка
6. Хвороба Менетріє (гіпертрофічна гастропатія)
7. Хронічні виразки шлунка

Хронічний гастрит

Можливість виникнення РІП на тлі хронічного гастриту морфологічно обгрунтованою, оскільки найбільш характерною ознак* хронічного гастриту, особливо атрофічного, є порушення клітинне оновлення з домінуванням фази проліферації над фазою диференціаі. Можна припустити, що диерегенераторні зміни поверхнево-ямковог< залозистого епітелію призводять до виникнення злоякісного процес. Атрофічний антральний гастрит виявляється у 37,2% хворих на РШ І стадії, фундальний - у 48,3%, а у випадки раку III-IV стадії ці показни зростають до 63,5% і 83,8% відповідно. Численні спостережен свідчать про те, що рак шлунка найчастіше розвивається при явищ атрофічного гастриту. На думку деяких клініцистів 25-75% всіх раь виникають на фоні гастриту. Інші автори не схильні надава хронічному гастриту таку велику роль у розвитку раку, однак вважаєкк що як при гіперпластичних, так і при атрофічних гастритах, р розвивається приблизно в 3 рази частіше, ніж у здорових люде. Ймовірність для пацієнтів з важким антральним або фундальнм гастритом гастритом захворіти раком шлунку на протязі 5-10 рок називається кумулятивним ризиком.

Найбільший кумулятивний ризик (до 30%) мають ті пацієнти, у яких атрофічний гастрит діагностується в молодості.

Хронічний дифузний гастрит - дуже поширене захворювання, яі становить 50-60% всіх випадків шлункової патології. За характере секреції виділяють гастрити з підвищеною, зниженою, нормально секрецією і кислотністю. Поєднання регенеративних, гіперпластичнго атрофічних, фіброзних і виразкових процесів дає дуже строкаї морфологічну картину гастриту, що знаходиться в тісній залежності в: численних екзогенних та ендогенних факторів. Найчастіше зустрі-

часться атрофічний гастрит з явищами перебудови поверхневого епітелію залоз -«гастрит перебудови».

Нерідко поряд зі зниженою кислотністю і секрецією спостерігається атрофічно-гіперпластичний гастрит, коли на тлі явного витончення слизової оболонки відмічаються ділянки посиленої регенерації епітелію у вигляді вогнищевих розростань, з яких найчастіше розвивається рак шлунка. Передпухлинні гастрити становлять близько 10% всіх гастритів. Рак на фоні гастриту виникає у 9-12% хворих, йому супроводжують виражені порушення травлення, явища шлункового дискомфорту, неприємні відчуття в епігастрії. Поява так званого синдрому малих ознак змушує розцінити дане захворювання не тільки як безперечно передраковий, але в ряді випадків і як початкову форму раку. Хронічний атрофічний гастрит протікає, як правило, із значним зниженням кислотності і секреції шлункового соку. Рентгенологічний метод дозволяє виявити стан слизової оболонки шлунка-її рельєф. Ендоскопічна картина атрофічного гастриту характеризується блідістю і атрофією складок слизової оболонки, різко вираженою судинною мережею, яка просвічує через витончену слизову оболонку: нерідкі контактні кровотечі.

Гіпертрофічний гастрит дає досить чітку ендоскопічну картину: яскраво червона слизова оболонка має бархатистий вигляд, потовщені складки.

Усі хворі анацидним гастритом повинні перебувати під диспансерним наглядом, що включає рентгено-ендоскопічне обстеження. Величезне значення в діагностиці має дослідження шлункової секреції та кислотності. При підозрі на рак шлунка хворий повинен бути негайно направлений в стаціонар для клінічного обстеження. Хронічний вогнищевий гастрит супроводжується, як правило, пошкодженням одного відділу шлунка. Деякі форми хронічного гастриту вихідної частини шлунка (ригідні антральні гастрити) часто є фоном, на якому розвивається рак. Відрізнити такий гастрит від інфільтративної форми раку досить важко навіть при ретельному клініко-рентгенологічному обстеженні.

При хронічному дифузному гастриті перш за все необхідні суворий режим харчування, індивідуальна дієта, запобігання впливу різних професійних і побутових шкідливих факторів.

Показано також санаторно-курортне лікування.

Аденоматозні поліпи (аденоми) шлунка

Відносяться до пухлин і мають підвищений ризик малігізації.

Вони локалізуються переважно в антральному і кардіальному відділах, частіше мають широку основу, іноді мають ніжку. Вважається, що аденоматозні поліпи, розміри яких перевищують 2 см, малігнізуються в 50% випадків. Епітелій адено завжди має ознаки дисплазії різного ступеня. Необхідно пам'ятати, що наявність аденоматозних поліпів у шлунку є одним із проявів сімейного аденоматозного поліпозу, в таких випадках потрібна колоноскопія. Відповідно, при виявленні поліпів в товстій кишці необхідне проведення езофагогастродуоденоскопії. Ендоскопічна поліпектомія дрібних аденом може сприяти зниженню кількості малігнізованих аденом.

Інфікування *Helicobacter pylori* (HP)

Після відкриття в 1982 р. Marshall and Warren *Helicobacter pylori* і визнання її в подальшому провідним етіологічним фактором ; розвитку гастриту, в 1994 р. Міжнародним агентством з вивчення раку; (IARC) ВООЗ *Helicobacter pylori* був віднесений до канцерогенів першого порядку - явний канцероген. Проведені дослідження показали, що ризик виникнення РШ у інфікованих хворих в 4-6 рази вище ніж у неінфікованих, тобто *H. pylori* має безумовний зв'язок з виникненням РШ. Цей зв'язок опосередкований розвитком *H. pylori* асоційованого хронічного атрофічного гастриту, що грає провідну роль і патогенетичному ланцюзі: ***норма —> поверхневий гастрит — атрофічний гастрит —> кишкова метаплазія —* дисплазія —> рак шлунка.*** Тривалість етапів розвитку РШ досить велика і складає 10-20 років, але при появі дисплазії високого ступеня ризик розвитку раку} підвищується до 96% і тут фактор часу набуває зовсім іншого значення рахунок йде не на роки, а на місяці (дисплазія високого ступеня може перейти в рак вже через 3міс.) (схема. 1).

		3 міс-2 роки →	Рак шлунка
		5 років—*	Дисплазія тяжка
	5 років—>	Дисплазія Помірна	
5 років—•	Дисплазія легка		
Норма			

Схема 1. Часові характеристики морфологічної прогресії дисплазії слизової оболонки шлунка.

При поєднанні перніціозної анемії і атрофічного гастрити ризик розвитку раку шлунка підвищується до 10%. Патоген перніціозної анемії полягає у продукції антитіл протикліті протонної помпи-клітин які продукують пепсиноген і внутрішн фактор Касла. При приєднанні інфекції НР слизова шлунка страждає ще більшій мірі, ніж у звичайних умовах і диспластичні змії розвиваються швидше.

Ризик розвитку раку шлунка в резектованому шлуні підвищується в 3-4 рази. Найбільш високий ризик через 15-25 років після операції з приводу виразкової хвороби (ці терміни зазвичай менші, якщо мова йде про резекцію шлунка з приводу раку шлунка; Вважається, що жовчні кислоти, які закидаються в кульку шлуні мають канцерогенну дію, викликаючи заміщення слизової шлунка слизову кишкового типу. Крім того, фонове захворювання шлунка (найчастіше гастрит) залишається в «кулці» шлунка після резекції продовжуючи піддаватися попереднім факторам впливу (характер харчування, інфікованість Н. руйорі та ін.). У 70-80-ті роки минулого століття, в «дохелікобактерну» еру, основним методом лікування

виразкової хвороби 12-палої кишки і шлунка (особливо ускладнених форм) було хірургічне лікування-резекція шлунка. У наші дні підійшла, мабуть, остання «хвиля» пацієнтів, яких лікували оперативно з приводу виразкової хвороби.

Хвороба Менетріє є рідкісним захворюванням і характеризується наявністю гіпертрофічних складок слизової, що нагадують звивини мозку, зниженням кислотопродукуючої функції та ентеропатією з втратою білка. Само по собі захворювання є рідкісним, з невідомою етіологією і лікується симптоматично. Передбачається участь в етіопатогенезі НР. Ризик розвитку раку шлунка у хворих з хворобою Менетріє вважається підвищеним.

Хронічні виразки шлунка

Раніше вважалося, що довготривалі хронічні виразки шлунка є передраковими захворюваннями. В даний час більшістю дослідників відмічається, що «малігнізована виразка»-це первинний, своєчасно не встановлений рак. ВООЗ виключив виразкову хворобу шлунка зі списку фонових і передракових захворювань шлунка. Систематичне дослідження виразок виявило, що вони малігнізуються рідко (не більше 1%). Одночасно було встановлено, що ранній рак шлунка може існувати протягом багатьох років, періодично виразкуватися та набувати ознаки хронічної виразки. Даний факт зовсім не означає, що хворі з виразкою шлунка не повинні бути під пильною увагою лікарів-терапевтів, гастроентерологів та хірургів.

Навпаки, регулярні гастроскопії з біопсією не тільки країв виразки, а й інших ділянок слизової, повинні бути обов'язковими.

За даними гістологічного дослідження резектованих шлунків з приводу виразки, рак в середньому виявляється в 11,5% випадків, а за даними розтинів-у 5,5%. При злоякісному перетворенні виразки шлунка відзначається зміна клінічних проявів, що виражається в зникненні періодичності і циклічності перебігу захворювання (зникає сезонність нападів, скорочуються періоди ремісії); болі стають менш інтенсивними і приймають постійний характер, не залежать від прийому їжі, різко знижується апетит, наростає схуднення, болючість при пальпації зменшується. Іноді спостерігається «синдром малих ознак». Злоякісне перетворення хронічної виразки настає частіше всього в одному з її країв, рідше ріст пухлини починається в області

Врацьм виразки, ігри рентгенолопчною доплідженні в таких випадках виявляються ознаки малігнізації виразки: зміна конфігурації та розмірів виразкової ніші (нерівністі контурів, зміна валу), складки слизової оболонки не конвергують до ніші, а обриваються, вони ригідні, інфільтровані, перистальтика в цій зоні може бути відсутньою. Фіброгастроскопія дозволяє уточнити діагноз, доповнити його і отримати морфологічне підтвердження. До прямих ознак малігнізації виразки відноситься нечіткість її країв, обмежені дрібнобугристі висипання по колу виразки, нависанні пухлиноподібних розростань у просвіт виразкового дефекту. Непрямими ознаками вважаються великі розміри виразки, наявності некротичних змін в області дна, ригідність складок слизової оболонки, інфільтрація навколо виразки. Правильно виконане біопсія з сумнівної ділянки підтверджує виниклу підозру. У разі сумніву біопсія повинна бути повторена. Консервативне лікування потрібно проводити з обов'язковим рентгенологічним і особливе фіброгастроскопічним контролем, , так як у 70-80% хворих при розвитку раку з виразки спостерігається короточасне ліпшення загального стану в результаті стихання запальних явищ. Особи, що страждають на виразкову хворобу шлунка повинні знаходитися під постійним диспансерним наглядом. При відсутності ефекту після консервативного лікування у хворого з довгостроково існуючою виразкою, рекомендується резекція шлунка. **При кальозній виразці хірургічне лікування обов'язкове.**

До раннього раку відноситься рак обмежений слизовою і підслизовою оболонкою шлунка та не поширюється на м'язову оболонку.

Типовими симптомами РШ є анемія, швидке насичення, зниження ваги тіла, нудота, блювота та кровотеча.

Із пацієнтів з хронічними захворюваннями шлунка формується група підвищеного онкологічного ризику.

До групи підвищеного ризику включаються хворі старше 40 років, які мають:

- Хронічний гастрит з кишковою метаплазією або дисплазією важкого ступеня, атрофічний гастрит з гіперплазією, атрофічний антральний або фундальний гастрит, хронічний хелікобактерний гастрит;

- Виразкову хворобу шлунка;
- Поліпи і поліпоз шлунка;
- Рубцево-виразкову деформацію шлунка;
- В анамнезі операції з приводу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та шлунка, поліпозу шлунка;
- Грижі стравохідного отвору діафрагми;
- Підслизові неепітеліальні захворювання шлунка;

Скринінгові методи обстеження на РШ (рак шлунка):

1. ФГДС (особливо відеогастроскопія з високою дозвільною властивістю) - є стандартним методом обстеження який необхідний для виявлення передракових захворювань шлунка і 12 п.кишки, динамічного контролю за ними, а також діагностики раку шлунка (особливо раннього раку шлунка).

ФГДС дозволяє виконати:

Хромоендоскопію-фарбування епітеліальних структур слизової шлунка при ендоскопічному обстеженні з використанням барвників (розчин Люголя, метиленового синього). Наприклад, для діагностики РШ в групах з високим ризиком застосовується фарбування індигокарміном. Із забарвлених ділянок слизової оболонки шлунка проводиться прицільна біопсія з метою діагностики дисплазії або ранніх форм раку.

Біопсію при хронічному гастриті, для виключення переходу в рак, рекомендується виконувати при ФГДС з 6 ділянок (Yokohama Recommendation at the 10th Asian Pacific Congress of Gastroenterology, Yokohama, 1996):

1. Середина антрального відділу по малій кривизні;
2. Кут шлунка;
3. Середина тіла шлунка по малій кривизні (посередині між кутом і кардією);
4. Середина антрального відділу по великій кривизні;
5. Ділянка навпроти кута шлунка (по великій кривизні в області антрального відділу);
6. Середина тіла по великій кривизні (ділянка посередині між входом в антральний відділ і дном)

враховуючи роль *Helicobacter pylori* НР в канцерогенезі шлунка при кожній ФГДС слід брати матеріал з антрального відділу ; діагностики НР (уреазний тест).

2. Рентгеноскопія шлунка з подвійним контрастуванням.

Даний метод поступається ендоскопічним методам в діагностиці епітеліальних пухлин шлунка, але зберігає свою актуальність в діагностиці неепітеліальних пухлин.

3. МСКТ ОБП-дозволяє виявити зміни стінки шлунка, навколишніх тканин, лімфовузлів.

4. Тести на НР. Враховуючи що НР відноситься до канцерогенної групи, важливим є встановлення НР-асоційованої інфекції.

Виділяють такі методи дослідження на НР:

1-інвазивні (біохімічний: уреазний; морфологічний: гістологічний цитологічний, мікробіологічний);

2-неінвазивні: дихальні тести, імунологічні методи.

5. Виявлення онкомаркерів. Даний метод скринінгу може бути використаний в комплексі з іншими клінічними методами обстеження, тому що він не має 100% специфічності і чутливості. Для діагностики шлунково-кишкової онкопатології використовують онкомаркери: РЕА (раковий ембріональний антиген), СА 72-4 (СА 19-9 (вуглеводний антиген).

Активне спостереження за особами в групі підвищеного ризику здійснює лікар-гастроентеролог або терапевт. Обстеження хворих, які перебувають у групі підвищеного ризику

- Рентгенологічне обстеження (1 раз на рік);
- Ендоскопічне обстеження (1 раз на рік);
- Лабораторні дослідження крові, дослідження калу на приховану кров (проводяться кожні 6 місяців);
- Визначення онкомаркерів в крові (1 раз на рік)

Всім особам у віці 40 років і старше проводиться:

- Рентгенологічне дослідження шлунка, чергуючи його через рік з езофагогастродуоденоскопією;
- Загальний аналіз крові, аналіз калу на приховану кров (щорічно);
- Огляд дільничного терапевта (1 раз на рік).

Особи з наявністю клінічних, ендоскопічних або рентгенологічних симптомів, підозрілих на рак шлунка, повинні бути обстежені в умовах Херсонського обласного онкологічного диспансеру.

АЛГОРИТМ

Чоловіки і жінки віком 40 років і старше

Немає симптомів

ЕФГДС з
біопсією 1
раз на 2 роки

ЕФГДС з біопсією

Виявлені зміни (ендоскопічні й морфологічні)

Зміни відсутні

Нр-гастрит

Атрофічний
гастрит

Передракові зміни

Ранній
рак

Спож
ереже

Ерадикація
Нр

ЕФГДС з
біопсією 1 раз
на рік

Ризик малігнізації

ЕФГДС з біопсією
1 раз на 2 роки

ЕФГДС з біопсією
1 раз на 2 роки

Низький
(слабо
виражена
дисплазія)

Високий
(помірна
та важка
дисплазія)

ЕМІЧ-ендоскопічна резекція слизової шлунка

ЕБО-ендоскопічна дисекція слизової шлунка

М- пухлина в межах слизової шлунка

в М- пухлина з поширенням на підслизову

оболонку

ЕФГДС
1
біопсією
1 раз
на 6 міс.

Ендоско
пічна
резекція
слизової
(ЕМІ)

Ендоско
пічна
дисекція
слизової
(ЕЭО)

Список літератури

1. Алгоритмы современной онкологии / И.Б.Щепотин, Г.В.Бондарь и др. Книга- плюс, 2006г- с.304
2. А.В.Янкин. Скрининг рака желудка. //«ПРАКТИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ» Т. 11, № 2 - 2010, ст..96-100, РФ.
3. М.П.Захараш и др.. Скринінг передракових змін і раку шлунка/7 «Здоров'я України».- квітень 20 Юр.-С. 19-22.
4. Онкология. Клинические рекомендации//под. редакцией В.Н. Чиссова, С.Л. Дарьялова, Москва 2009 г
5. Черноусое А.Ф., Поликарпов С.А., Годжело ЭА. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка - М.:ИздАТ, 2002.-256 с.
6. Василенко И.В., Садчиков В.Д., Галахин КА. и др. Предрак и рак желудка: этиология, патогенез, морфология, лечебный патоморфоз. -К.:Книга плюс, 2001 .-с.9-54.
7. БЮЛЕТЕНЬ НАЦІОНАЛЬНОГО КАНЦЕР-РЕЄСТРУ УКРАЇНИ. № 12. Київ - 2011.
8. Черноусов А.Ф., Черноусов Ф.А., Селиванова И.М. (2004) Радикальное хирургическое лечение раннего рака желудка. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова., 7: 4-8.