

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ С КУРСОМ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Рак желудка

Методические рекомендации

Е.А. Тузлукова, А.В. Луфт



Санкт-Петербург
2014 г

Содержание:

1. Введение.....	3
2. Эпидемиология.....	4
3. Этиология и патогенез.....	5
4. Классификации	10
5. Клиническая картина.....	17
6. Диагностика рака желудка.....	20
7. Лечение	29
8. Наблюдение, профилактика, прогноз.....	35

1. Введение

Онкологические заболевания стали настоящей «чумой XX века». По причине смертности рак стоит на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний. Считается, что каждый человек - это потенциальный онкобольной. От рака нельзя предохраниться, а излечиться очень тяжело, а число умирающих от онкопатологии с каждым годом, к сожалению, увеличивается.

Рак желудка - одна из самых распространенных и опасных злокачественных опухолей человека, от которой в мире ежегодно погибает около полумиллиона человек. За последние 20-30 лет, в ряде стран, отмечается тенденция к снижению заболеваемости раком желудка. В России же рак желудка по частоте среди онкологических заболеваний занимает второе место у мужчин и третье у женщин. Рак желудка - достаточно коварная болезнь. На ранних стадиях он, как правило, не имеет выраженных проявлений, позволяющих заподозрить данное заболевание и симптомы могут быть очень похожими на распространенные среди всех возрастов заболевания - хронический гастрит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит или хронический холецистит. Пациенты занимаются самолечением. Период времени между появлением первых симптомов заболевания и установлением диагноза составляет около 9-12 месяцев. Именно поэтому большая часть пациентов, обращаясь к врачу уже в запущенном состоянии, когда надеяться на успешное лечение уже очень сложно, а иногда и невозможно.

В течение одного года после установления диагноза рака желудка умирает 56% больных. Все это говорит о серьезности данной темы в целом, как проблемы онкологии и в частности о проблеме рака желудка. На сегодняшний день единственным эффективным методом лечения рака желудка является радикальная операция. Значение других методов лечения - химиотерапевтического и лучевого - невелико.

Для достижения реального прогресса в борьбе с раком желудка, необходимо решить проблемы раннего выявления заболевания, улучшения диагностики и совершенствованием методов оперативного лечения.

2.Эпидемиология

Рак желудка в течение многих лет занимал первое место в структуре злокачественных заболеваний. В течение XX века эпидемиология рака желудка претерпела существенные изменения, как в количественных, так и качественных показателях. Эта тенденция в большей степени связана с изменением уровня развития общества, благосостояния населения, изменением характера питания в этих странах, и в меньшей степени с успехами в своевременной диагностике заболевания и совершенствованием методов лечения. Однако, следует отметить, что за последние годы в ряде экономически развитых стран произошло некоторое снижение частоты рака желудка. Это связано с развитием и внедрением программ по предупреждению и раннему выявлению наиболее распространенных злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта - рака желудка и толстой кишки. Все это позволило добиться относительно удовлетворительной эффективности выявления патологического процесса на начальных этапах его развития, что привело к снижению заболеваемости в Японии, Великобритании, Бельгии, США, Канаде и ряде других стран. Большой прорыв в диагностике рака желудка связан с разработкой и последующем внедрением в широкую клиническую практику в 60-70-ых годах прошлого столетия фиброволоконной эндоскопической техники.

Онкологическая патология органов пищеварения по-прежнему остается одной из главных проблем онкологии и гастроэнтерологии.

В 2012 году, в европейских странах было выявлено ~140 000 новых случаев рака желудка во всех европейских странах, что ставит этот диагноз на шестое место в структуре всей онкопатологии по частоте выявления. В

России рак желудка занимает второе место в структуре онкологических заболеваний, уступая первое место раку легкого у мужчин и раку молочной железы у женщин. В Европе ежегодно от рака желудка умирает ~107 000 пациентов, что позволяет РЖ занять четвертое место в структуре смертности среди всех онкологических заболеваний.

Несмотря на постепенное снижение в мире заболеваемости раком желудка, наблюдается относительное увеличение заболеваемости опухолями пищеводно-желудочного перехода (OGJ) и кардиального отдела желудка. Пик заболеваемости находится в седьмом десятке, и болезнь встречается, примерно, в два раза чаще у мужчин, чем у женщин. Отмечены географические различия, с самыми высокими показателями в Восточной Азии, Южной Америки и Восточной Европы и самых низких показателей в США и Западной Европе.

3. Этиология и патогенез

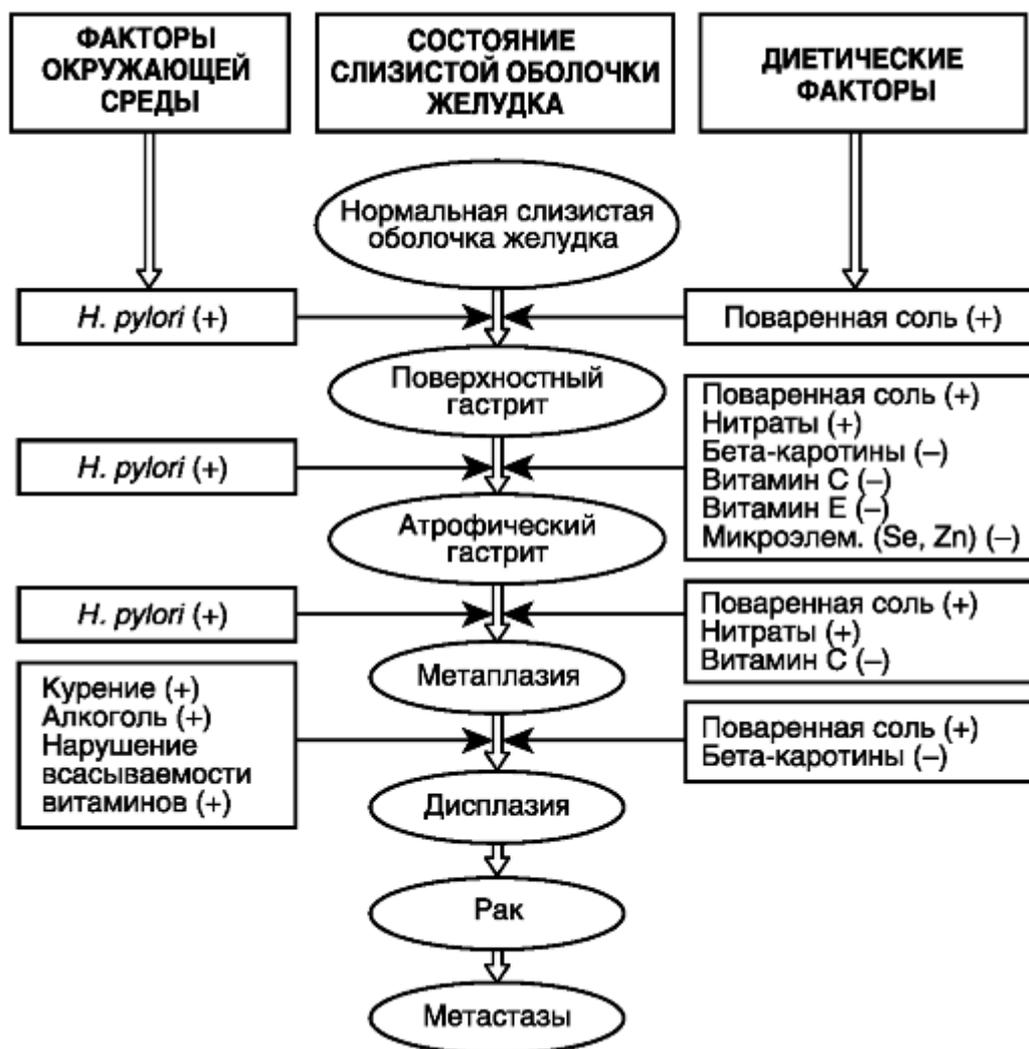
В настоящее время широко обсуждаются вопросы взаимосвязи развития рака желудка с такими факторами, как различные диеты, состав питьевой воды, образом жизни, профессиональной деятельностью.

К *экзогенным факторам* риска можно отнести:

- курение
- особенности питания- высокое содержание консервантов в продуктах, низкое содержание в рационе молочных продуктов, свежих овощей и фруктов, употребление продуктов с повышенным содержанием нитратов и нитритов, употребление крепких алкогольных напитков, нерегулярное питание, употребление очень горячей пищи
- контакт с химическими канцерогенами
- воздействие физических канцерогенных факторов.

Контакт с химическими и физическими канцерогенами обычно связан с профессиональной деятельностью.

Влияние факторов окружающей среды на формирование рака желудка (по Т. Wadstrom, 1995): «+» - промоторы; (-) - ингибиторы



Эндогенные факторы риска:

- геликобактериоз
- предраковые заболевания желудка (хронический атрофический гастрит, Болезнь Менетрие (Ménétrier's), язва желудка, пернициозная анемия, полипы)
- Состояния после резекции желудка по Бильрот –II
- Группа крови А (II)

Можно выделить следующие группы пациентов с повышенным риском развития рака желудка :

1. На сегодняшний день широко обсуждается роль *Helicobacter pylori* (НР). В 1983 году В.Ж. Маршалл обнаружил и описал микроорганизм, классифицированный как *Helicobacter pylori*, впоследствии была установлена прямая связь в этиологии хронического неиммунного антрального гастрита. После этого открытия, исследователей заинтересовала возможная связь, наличие НР, с возникновением рака желудка. По результатам некоторых исследований проведенных в США и Англии было установлено, что риск возникновения рака желудка у инфицированных больных в более, чем 3 раза выше, чем у неинфицированных НР пациентов. По классификации ВОЗ НР относится у группе I – явные канцерогенны. Конечно, наличие или отсутствие инфицирования НР является не единственным фактором риска в развитии рака желудка, но существенно влияет на среду, способствующую запуску канцерогенного механизма.
2. Наличие хронического атрофического гастрита с кишечной метаплазией. Данное заболевание, как правило, сопровождается наличием пернициозной анемии. Возникает, вследствие хронического аутоиммунного воспаления, мишенью которого является водород- калиевая АТФаза париетальных клеток желудка. Этот комплекс патологии увеличивает риск возникновения рака в желудка в 2-3 раза.
3. Пищевод Баррета (это одно из серьезных осложнений ГЭРБ, состояние пищевода, при котором в эпителиальной выстилке слизистой оболочки пищевода обнаруживаются нехарактерный для нормы цилиндрический эпителий вместо плоского многослойного) – ассоциируется с повышением риска частоты развития рака кардиоэзофагеальной зоны и аденокарциномы нижней трети пищевода.
4. Доброкачественные образования желудка- аденоматозные и гиперпластические полипы.

Если последние малигнизируются достаточно редко, то аденоматозные узлы имеющие размер более 2 см имеют высокий потенциал к злокачественной трансформации.

5. Язвенная болезнь желудка. По мнению разных исследований риск возникновения рака желудка у пациента с ЯБ, увеличивается максимально в 1.8 раз.

Небольшое количество пациентов может иметь синдром генетической предрасположенности, в том числе наследственного неполипозного колоректального рака, наследственного диффузного рака желудка и синдрома Пейтца Егерса (Peutz Jeghers). Если имеется « семейная история» рака желудка, необходимо быть настороженным и проходить регулярные обследования у врача. К сожалению, скрининг рака желудка является обычным делом только в Японии и Корее, где заболеваемость намного выше, чем в других странах.

В патогенезе рака желудка на сегодняшний день остается много вопросов. Прежде всего, непонятны механизмы, определяющие локализацию, форму, рост, развитие, влияние на другие органы, время и интенсивность метастазирования. Рак развивается из очагов дисплазии желудочного эпителия или метаплазированного эпителия, т.е. перестроенного по кишечному типу (толстокишечная метаплазия с клетками, секретирующими сульфомуцины, является дисплазией). В таких условиях возрастает канцерогенное воздействие нитрозосоединений, которое приводит к нарастанию атипических процессов. Тяжелая дисплазия прогрессирует и развивается сначала не-инвазивный (carcinoma in situ), а затем инвазивный рак. Развитие инфильтрирующего рака начинается с пенетрации опухолевыми клетками базальной мембраны, после чего запускается целый каскад патологических изменений.

Почти у всех больных имеются нарушения моторной функции желудка, которые в случае предшествовавшей «предраковой болезни» могли

существовать и до появления рака, а потом стать более выраженными. Моторные изменения характеризуются нарушением тонической и сократительной функции желудка. Одновременно с нарушением моторной функции, а иногда и значительно раньше, наступает угнетение секреторной функции желудка. Глубокие изменения слизистой желудка, отсутствие соляной кислоты, нарушение всасывания железа, изменения в печени и в других жизненно важных органах, нарушение всех видов обмена, интоксикация продуктами распада опухоли, способствующая гемолизу, угнетение гемопоэза и постоянная потеря крови приводят к постепенно нарастающей анемии. Нарастающая интоксикация, гипопропротеинемия и анемия обуславливают слабость, недомогание, понижение тургора кожи, бледность, а также нарушение сна, нервно-психические изменения (апатия). Раковый процесс обуславливает большие изменения основных функций желудка, что сопровождается функциональными и морфологическими изменениями в других органах (печени, поджелудочной железе, кишечнике, эндокринных органах, ЦНС), нарушением всех видов обменных процессов и в сочетании с формой и стадией рака, определяет клинические проявления болезни.

При раке желудка выделяют 4 основных пути распространения-метастазирования:

1. Инфильтрацию стенки желудка и окружающих тканей
2. Лимфогенное метастазирование
3. Перетониальная диссеминация
4. Отдаленное гематогенное метастазирование.

Поражение серозной оболочки- это ключевой момент в развитии канцероматоза. Гематогенно чаще РЖ метастазирует в печень. Частота выявления метастазов в печени составляет 38-54 %, реже метастазы могут наблюдаться в легких (2-22 %); надпочечниках (5-15 %), и крайне редко - в костях, подкожной клетчатке и др.

Имплантационные метастазы формируются при контактном переносе опухолевых клеток; в случае вовлечения брюшины появляются множественные опухолевые отсевы в виде мелкобугристых высыпаний, зачастую сопровождающиеся асцитом. Частота поражения брюшины при РЖ, по разным данным, отмечается в 17-24 % случаях; сальника - в 13-21 %, брыжейки поперечной ободочной и тонкой кишки - в 9 %, поджелудочной железы в 7-29 %.

Наиболее часто РЖ метастазирует лимфогенным путем. Чаще отмечается следующая последовательность метастазирования: вначале поражаются регионарные лимфатические барьеры (лимфатические узлы, расположенные в связках желудка), затем - лимфатические узлы 2-го этапа метастазирования, расположенные по ходу магистральных артерий чревного ствола. Третьим этапом лимфогенного метастазирования являются забрюшинные лимфатические коллекторы в ретропанкреатодуоденальной области, корне брыжейки тонкой и толстой кишки, а также в области брюшной аорты (от уровня аортального отверстия диафрагмы до нижней брыжеечной артерии).

4.Классификации

Международная гистологическая классификация опухолей желудка ВОЗ (2000)

Карцинома

- Аденокарцинома (80%) :
 - папиллярная;
 - тубулярная:
 - высокодифференцированная
 - умереннодифференцированная;
 - низкодифференцированная аденокарцинома;
 - муцинозная;
 - перстневидно-клеточная.
- Железисто-плоскоклеточный рак

- Плоскоклеточный рак
- Мелкоклеточный рак
- Недифференцированный рак
- Карциноид (хорошо дифференцированная эндокринная опухоль).
- Другие

Гистологическая классификация по Lauren (1965 г)

1. Кишечный тип (эпидемический)- опухоль имеет строение, напоминающее колоректальный рак, характеризуется отчетливыми железистыми структурами, состоящими из высокодифференцированного цилиндрического эпителия с развитой щеточной каемкой.

2. Диффузный тип (эндемичный, чаще встречается в молодом возрасте)- опухоль представлена слабо организованными группами или одиночными клетками с большим содержанием муцина (перстневидными клетками), характеризуется диффузно- инфильтративным ростом.

Макроскопическая классификация рака желудка*

Тип 0 – поверхностные плоские опухоли

- *Тип 0-I* — возвышенный (высота опухоли в два и более раза превышает толщину слизистой оболочки).

- *Тип 0-II* — поверхностный:

-- 0-IIa — приподнятый тип;

-- 0-IIb — плоский тип;

-- 0-IIc — углублённый.

- *Тип 0-III* — изъязвлённый (язвенный дефект слизистой оболочки).

- ***Тип 1*** – грибовидный или полиповидный.

- ***Тип 2*** – язвенный с чётко очерченными краями (блюдцеобразный).

- ***Тип 3*** – язвенно-инфильтративный.

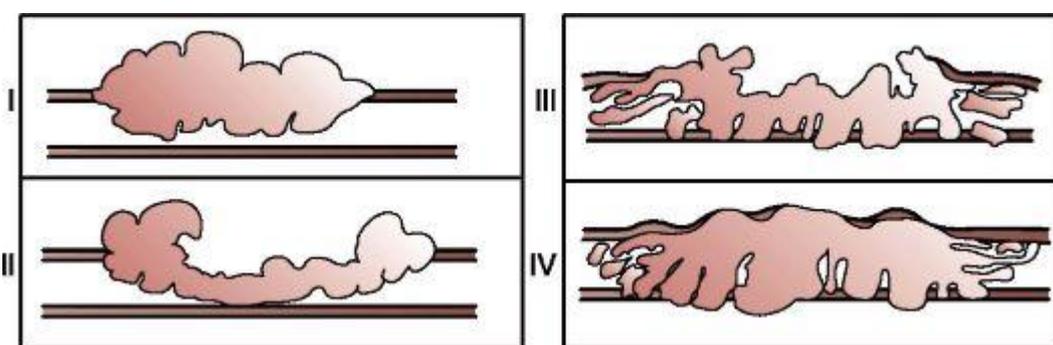
- ***Тип 4*** – диффузно-инфильтративный (linitis plastica).

- **Tun 5** – неклассифицируемые опухоли.

*Объединяет классификацию рака желудка по Borrmann (1926), характеризует распространенный РЖ рис.1 , и эндоскопическую классификацию раннего рака желудка Японского Эндоскопического Общества (JapaneseEndoscopicSociety)

Рис.1

Типы роста распространенного рака желудка по R. Borrmann (1926): I - полиповидный; II - экзофитный изъязвленный; III - язвенно-инфильтративный; IV - диффузно-инфильтративный



Стадирование рака желудка по системе TNM (7-е издание UICC, 2009 г.)

T –первичная опухоль Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных о наличии первичной опухоли не выявлено
Tis	Карцинома insitu (опухоль в пределах слизистой без инвазии собственной пластинки)\ Тяжелая дисплазия
T1	Собственная пластинка или мышечная пластинка слизистой оболочки, подслизистый слой
T1a	Собственная пластинка или мышечная пластинка слизистой оболочки
T1b	Подслизистый слой
T2	Мышечный слой
T3	Субсероза без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; также к опухолям этой группы относятся опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины
T4	Серозная оболочка (висцеральная брюшина) или соседние структуры

T4a	Серозная оболочка (висцеральная брюшина)
T4б	Соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство.
N –лимфатические узлы Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в 1-2 региональных лимфатических узлах
N2	Метастазы в 3-6 региональных лимфатических узлах
N3	Метастазы в 7 и более региональных лимфатических узлах
N3a	Метастазы в 7-15 региональных лимфатических узлах
N3b	Метастазы в 16 и более региональных лимфатических узлах
M	Отдаленные метастазы
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы

Группировка по стадиям на основании TNM классификации.

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
	T4a	N1	M0

Стадия IIIA	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Стадия IIIB	T4b	N0,N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Стадия IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Японская классификация регионарных лимфатических узлов желудка (Japanese Gastric Cancer Association, 1995).

Японским обществом по изучению рака желудка была разработана классификация групп лимфатических узлов, наиболее часто поражающихся метастазами при раке желудка, в которой описано 20 регионарных лимфатических узлов, в которые последовательно происходит метастазирование. Часто поражения различных групп регионарных лимфатических узлов зависит от локализации первичной опухоли, и происходит оно поэтапно от N1 до N3. В настоящее время обозначение групп лимфатических узлов по номерам принято большинством хирургов-онкологов и рекомендовано международным сообществом для классификации объемов лимфодиссекции.

Выделяют следующие группы и подгруппы регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (рис.2)

желудка:

№ 1 — правые паракардиальные ЛУ.

№ 2 — левые паракардиальные ЛУ.

№ 3 — ЛУ вдоль малой кривизны.

№ 4 — ЛУ большой кривизны.

№ 4sa — ЛУ вдоль коротких желудочных сосудов.

- № 4sb — ЛУ вдоль левых желудочно-сальниковых сосудов.
- № 4d — ЛУ вдоль правых желудочно-сальниковых сосудов.
- № 5 — надпривратниковые ЛУ.
- № 6 — подпривратниковые ЛУ.
- № 7 — ЛУ вдоль левой желудочной артерии.
- № 8 — ЛУ вдоль общей печёночной артерии.
- № 8a — передне-верхняя группа.
- № 8p — задняя группа.
- № 9 — ЛУ вокруг чревного ствола.
- № 10 — ЛУ ворот селезёнки.
- № 11 — ЛУ вдоль селезёночной артерии (СА).
- № 11p — ЛУ вдоль проксимального отдела СА.
- № 11d — ЛУ вдоль дистального отдела СА.
- № 12 — ЛУ печёчно-двенадцатиперстной связки.
- № 12a — ЛУ вдоль собственной печёночной артерии.
- № 12b — ЛУ вдоль общего жёлчного протока.
- № 12p — ЛУ позади воротной вены.
- № 13 — ЛУ позади головки поджелудочной железы.
- № 14 — ЛУ вдоль верхних брыжеечных сосудов.
- № 14v — ЛУ вдоль верхней брыжеечной вены.
- № 14a — ЛУ вдоль верхней брыжеечной артерии.
- № 15 — ЛУ вдоль средних ободочных сосудов.
- № 16 — парааортальные ЛУ.
- № 16a1 — ЛУ аортального отверстия диафрагмы.
- № 16a2 — парааортальные ЛУ от верхнего края чревного ствола до нижнего края левой почечной вены.
- № 16b1 — парааортальные ЛУ от нижнего края левой почечной вены до верхнего края нижней брыжеечной артерии.

№ 16b2 — парааортальные ЛУ от верхнего края нижней брыжеечной артерии до бифуркации аорты.

№ 17 — ЛУ на передней поверхности головки поджелудочной железы.

№ 18 — ЛУ по нижнему краю поджелудочной железы.

№ 19 — поддиафрагмальные ЛУ.

№ 20 — ЛУ пищеводного отверстия диафрагмы.

№ 110 — нижние параэзофагеальные ЛУ.

№ 111 — наддиафрагмальные ЛУ.

№ 112 — лимфатические узлы заднего средостения.

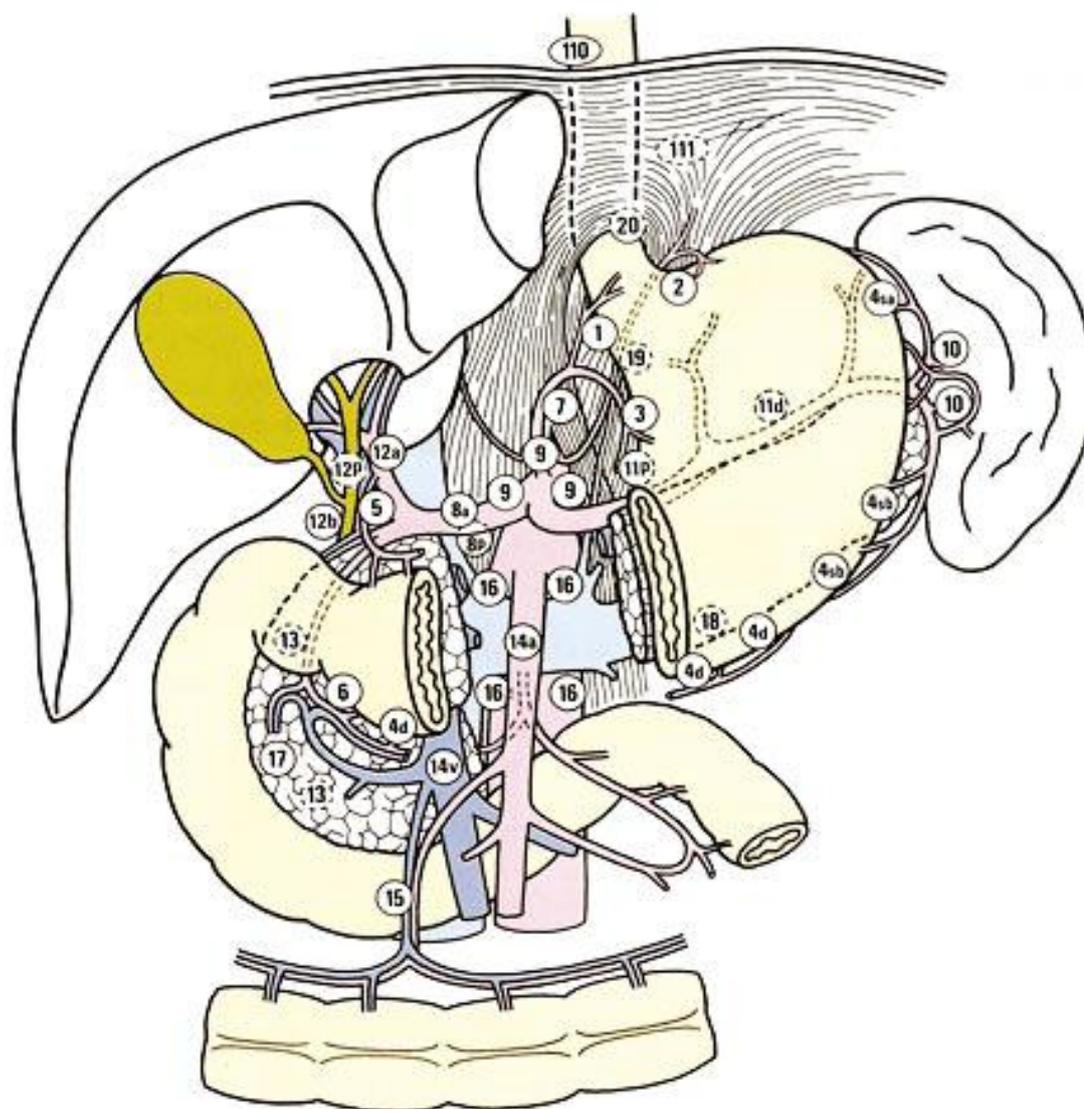


Рис.2

Согласно классификации Японского эндоскопического общества (1962), по макроскопическим характеристикам выделяется 3 основных типа раннего РЖ:

- тип I - выступающий или приподнятый (protruded); соответствует грибовидному или полиповидному раку, выступает над уровнем слизистой оболочки более чем на 0,5 мм; составляет около 13 % раннего рака желудка;
- тип II - поверхностный рак (superficial); его, в свою очередь, подразделяют на 3 подтипа:
 - подтип а: слегка выступающий, бляшковидный (elevated), возвышающийся над слизистой оболочкой менее чем на 0,5 мм; составляет около 16 % ранних форм рака;
 - подтип b; плоский (flat); составляет около 2 %;
 - подтип с; слегка западающий, эрозивный рак (depressed); характеризуется поверхностными изъязвлениями слизистой оболочки желудка, углублен не более чем на 0,5 мм ниже уровня слизистой оболочки, составляет около 59 %;
- тип III - подрывтый, язвенный (excavated); с деструкцией стенки глубиной более 0,5 мм, встречается примерно в 10 % случаев раннего РЖ.

5. Клиническая картина

До 80% больных ранним раком желудка жалоб вообще не предъявляют. В таких случаях обращение к врачу нередко связано с сопутствующей патологией. Выраженные симптомы заболевания обычно свидетельствуют о местно- распространенном или метастатическом процессе. Клиническая картина достаточно разнообразна и индивидуальна для каждого пациента и зависит от анатомической локализации опухоли, темпа роста и наличия метастазов. Однако, при хорошо собранном анамнезе и настороженном

отношении к жалобам пациента и проведенному физикальному осмотру можно выделить ряд симптомов характерных для рака желудка.

В ранней стадии рак желудка не имеет типичных признаков. У большинства пациентов данной группы, как правило, имеется анамнез длительного хронического заболевания желудка. Можно выделить 2 группы жалоб:

1. Изменения общего состояния, к ним будут относиться – беспричинная слабость, снижение трудоспособности, снижение аппетита, иногда полная потеря аппетита, как следствие снижение массы тела, бледность кожных покровов, психическая депрессия. Такие жалобы характерны для ранних стадий заболевания, входящие в симптомокомплекс синдрома «малых признаков».
2. Гастритические жалобы, которые предъявляют 2/3 больных РЖ, характерные для хронического гастрита и появляются на более поздних стадиях - это, дискомфорт и боли в эпигастральной области, чувство тяжести в желудке, тошнота, рвота, отрыжка.

Рак желудка может протекать и с преобладанием кишечной симптоматики. При этом больные чаще всего жалуются на запор, реже отмечается понос. Могут быть также жалобы на метеоризм, урчание, симптом «переливания жидкости» в животе.

Различные анатомические формы РЖ могут сопровождаться различной симптоматикой. Можно выделить 3 основные формы, каждая из которых характеризуется своеобразием клинической картины:

1. Рак пилороантрального отдела желудка
2. Рак большой кривизны
3. Рак кардиального отдела

Рак пилороантрального отдела довольно быстро проявляется клиническими признаками стеноза гастродуоденального перехода-

расширение желудка, рвота , шум плеска, иногда видимая на глаз перистальтика. Результатом постоянной рвоты является обезвоживание организма , уремия, гипохлоремическая азотемия. При данной локализации опухоли, иногда при пальпации удается определить даже небольших размеров подвижную, безболезненную опухоль.

Рак локализованный в области большой кривизны желудка, длительное время может протекать бессимптомно. При сохраненном аппетите, отмечается появление анемии, как появление интоксикации и хронической кровопотери. Пальпаторно можно обнаружить большую, бугристую, плотную опухоль в левом подреберье или над пупком. Остальные проявления заболевания присоединяются позже и достаточно быстро прогрессируют.

Рак кардиального отдела желудка, как и большинство форм рака желудка, длительное время протекает скрыто. Когда же появляются жалобы, то в первую очередь это дисфагия, усиленная саливация, боли за грудиной, рвота пищей со слизью. Из-за затруднения в приеме пищи и рвоты, развивается кахексия, как и при опухолях дистального отдела желудка. На ранних стадиях пальпаторно выявить опухоль практически не возможно, доступной пальпации она становится только на IV стадии, когда достигает больших размеров.

Период бессимптомного течения протекает, когда распространение опухоли ограничивается пределами слизистой оболочки, после продолжения распространения опухолевого роста, наступает период явных проявлений, быстрое метастазирование, развитие интоксикации и кахексии.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что очень важен подробный расспрос пациента, т.е правильно собранный анамнез, для возможности оценки динамики развития симптомов. Врач должен иметь

онкологическую настороженность и при малейшем подозрении на онкологический процесс направить пациента на дообследование.

6.Диагностика

Необходимый минимум обследования для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки лечебного плана должен включать в себя следующие процедуры:

- Анамнез и физикальный осмотр
- Эндоскопия верхних отделов ЖКТ с биопсией
- Гистологическое, цитологическое исследование биопсийного материала
- Рентгенография желудка
- УЗИ органов брюшной полости либо КТ органов брюшной полости с пероральным и внутривенным контрастированием
- Рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием
- УЗИ шейно-надключичных областей (минимум пальпация этой зоны)
- Развернутый клинический и биохимический анализы крови
- ЭКГ
- Онкомаркеры РЭА, СА 72-4
- Оценка нутритивного статуса
- Анализ биоптата опухоли на HER2-neu, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы аденокарциномы.

Дополнительные исследования, выполняемые при наличии клинических показаний:

- УЗИ/КТ или МРТ малого таза

- Эндосонография (обязательна при планировании эндоскопического лечения)
- Остеосцинтиграфия
- Биопсия метастазов под контролем УЗИ/КТ
- Лапароскопия (желательна у пациентов, кому планируется гастрэктомия/ резекция желудка не с паллиативной целью).

1.Объективное исследование

Процесс обследования (осмотр, перкуссия, аускультация, пальпация) должен быть целенаправленным, с учетом анамнестических данных.

Осмотр. При осмотре следует обратить внимание на питание пациента, цвет кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Больные, страдающие РЖ, могут быть истощены, бледны. Кожа может принимать землистый оттенок, терять нормальный тургор, становиться сухой, приобретать желтушность. Лицо может быть несколько осунувшимся, взгляд тусклым. При далеко зашедшей стадии РЖ у больного появляются вялость, неуверенная походка. Однако общий вид пациента не всегда соответствует степени поражения желудка.

Пальпация. Пальпация живота- достаточно сложная манипуляция, что часто связано с рефлекторным напряжением брюшной стенки. Пальпация органов брюшной полости производится в положении пациента лежа, с несколько согнутыми ногами и на правом боку для обследования левого подреберья, что важно при локализации опухоли в верхнем отделе желудка. При ощупывании наиболее часто отмечается болезненность в эпигастральной области, при этом лишь в редких случаях удается пальпировать опухоль. При расположении опухоли на задней стенке желудка или высоко в подреберье ее зачастую не удается определить.

Зонами обязательного обследования являются левая надключичная область (метастаз Вирхова в левые надключичные лимфатические узлы) и область пупка (метастаз сестры Джозеф в пупок). У женщин можно

обнаружить отдаленные метастазы при вагинальном исследовании (метастаз в яичники Крукенберга). Пальцевое исследование через прямую кишку позволяет диагностировать метастазы в малом тазу (метастаз Шницлера). Обоснованное подозрение на обширное распространение заболевания возможно уже на основании тщательного клинического обследования пациента.

При перкуссии живота можно обнаружить болезненность и притупление перкуторного звука над опухолью, достигшей больших размеров. Так же можно обнаружить тупой тон, что свидетельствует о наличии жидкостно-асците, в брюшной полости.

Из инструментальных методов обследования в основном используют рентгенологический и эндоскопический методы. Эндоскопический позволяет не только визуально обнаружить опухоль, но получить материал для морфологического исследования. Без морфологической верификации диагноза диагноз рак желудка поставить нельзя.

Рентгенография желудка

Рентгенологическая картина при раке желудка зависит от характера роста, локализации и размера опухоли. При обследовании используется 4 основные методики рентгеноконтрастного исследования:

- Частичное заполнение желудка бариевой взвесью
- Двойное контрастирование
- тугое заполнение желудка бариевой взвесью
- рентгеноскопия на фоне приема расслабляющих стенку желудка препаратов.

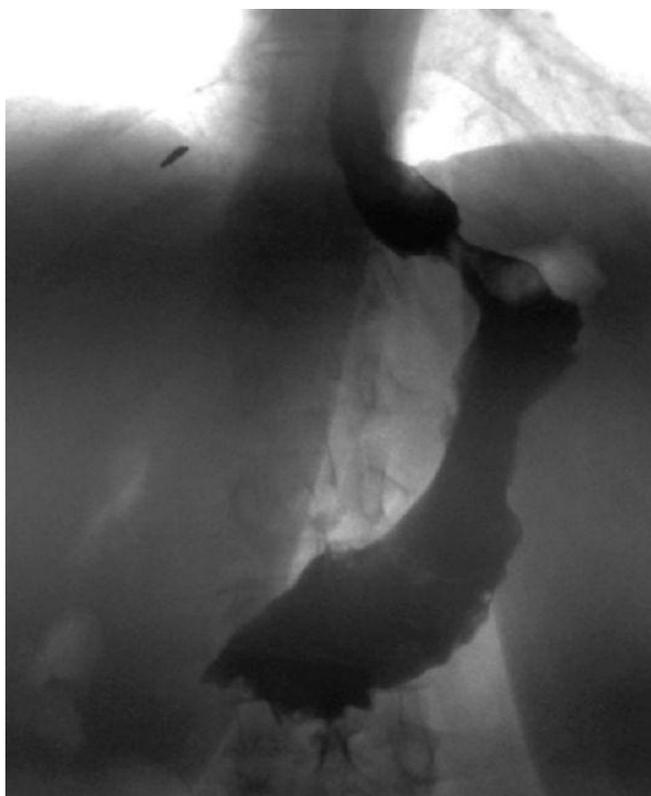
(Рис.1- Рак тела желудка. Рентгенограмма. Рис.2(а, б) Рак пилорического отдела желудка. Рентгенограмма). Часто рентгенологическое исследование предшествует применению других специальных методов

диагностики, поэтому правильность описания, трактовки заключения имеет важнейшее значение, т.к. определяет дальнейшую тактику.

Основные рентгенологические признаки рака желудка:

- Наличие дефекта наполнения
- Потеря эластичности и растяжимости желудочной стенки в месте опухоли, что приводит к уменьшению или отсутствию перистальтики, что ведет к замедлению эвакуаторной активности желудка
- Изменение рельефа в месте расположения опухоли.

Рис.1





а



б

Рис.2 а,б

При экзофитном варианте роста опухоли, образуется полипозные или грибовидные выпячивания в просвет желудка, при исследовании с контрастом – визуализируется дефект наполнения. В зависимости от места расположения, этот дефект может быть краевым или центральным. Опухолевые разрастания по типу цветной капусты - дают неровные, неправильно зазубренные очертания дефекта. Перистальтика на уровне поражения, как правило, отсутствует. При распаде опухоли, образуется кратер, который является депо бария в центре дефекта. При эндофитно растущих раках определяется плоский дефект наполнения, который имеет большую протяженность и маленькую глубину. Контуры такого дефекта, как правило, волнистые, почти выпрямленные. Стенка желудка в этом месте ригидна. При тотальной инфильтрации стенок наблюдается макрогастрия. При инфильтрации на ограниченном участке с тенденцией к циркулярному охвату желудка, возникает деформация по типу песочных часов.

Общая чувствительность рентгенологического исследования достигает 90%. Недостатком метода является низкая специфичность, невозможность верификации процесса и низкая чувствительность при раннем раке желудка.

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ЭГДС) с биопсией наиболее информативный метод исследования при раке желудка, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. (Рис. 3,4 эндоскопическая картина рака желудка). Чувствительность и специфичность ЭГДС при раке желудка превышает 90%. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (6-8) биопсий стандартными эндоскопическими щипцами. При подслизистом

инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат биопсии, что требует повторной глубокой биопсии.) Основными эндоскопическими признаками рака являются:

- ригидность
- кровоточивость
- инфильтрация
- изъязвление слизистой оболочки

По характеру макроскопической картины рака желудка, наблюдаемой при гастроскопии, выделяют следующие варианты формы опухоли:

1. Эндофитный рак (проявляется инфильтративно-язвенной и диффузной формой)
2. Экзофитный рак

В эндоскопической диагностике выделяют ранние и поздние формы рака желудка. Ранний рак поражает только слизистую оболочку и подслизистый слой, не проникая в мышечный слой стенки желудка, имеет не большую площадь поражения. (См. раздел классификации, классификация Японского эндоскопического общества).

В настоящее время, особенно для диагностики ранних раков, применяют метод эндосонографии. Для этого метода эндоскоп оснащается специальным ультразвуковым датчиком. Он позволяет с высокой достоверностью определить глубину инвазии опухоли (Т-стадия) и наличие патологически измененных или увеличенных вовлеченных лимфоузлов (N-стадия), также прорастание опухоли в соседние структуры, асцит. Данный метод имеет особое значение при раннем раке желудка, когда точное определение глубины инвазии позволяет планировать органосохраняющие операции (эндоскопическая резекция).

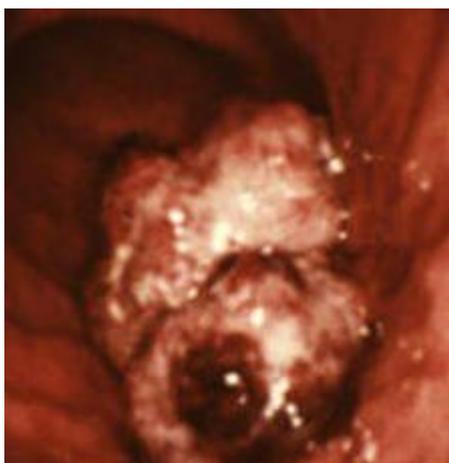


Рис.3 ,4.

Эндоскопический метод диагностики практически не имеет противопоказаний, что делает этот метод самым перспективным и информативным. Новейшие технологии (хромоэндоскопия, видеоэндоскопия с большими разрешающими свойствами при получении изображения, спектроскопия) открывают новые возможности для точной и надежной диагностики.

Ультразвуковое исследование- УЗИ малоценный метод для определения первичной опухоли в желудке, но полезен при оценке распространенности процесса на другие органы. В основной УЗИ позволяет выявить наличие асцита, а также метастазы в печени и в ее воротах.

Компьютерная томография. КТ грудной, брюшной полости и малого таза являются основным уточняющим методом диагностики при раке желудка.

Основным преимуществом является неинвазивный характер исследования и высокая точность в выявлении отдаленных метастазов. КТ не может быть основным методом диагностики в силу относительной информативности и дороговизны, однако, во многих случаях может помочь в выборе адекватного метода лечения.

Диагностическая лапароскопия. Лапароскопия с биопсией позволяет правильно установить и подтвердить гистологически диагноз у 96% больных с диссеминацией рака в брюшной полости, тем самым избежать диагностической лапаротомии. Также этот метод позволяет правильно оценить состояние практически всех региональных лимфатических узлов. Возможно произвести смыва из брюшной полости для последующего цитологического исследования. В некоторых странах Европы и Америки данный метод используют, как рутинный для всех больных, которым планируется выполнение радикальной операции.

Онкомаркеры РЭА, СА 72-4, в целом характеризуются достаточно низкой чувствительностью и специфичностью, их повышение до диагностических значений преимущественно происходит на поздних стадиях заболевания.

Дифференциальную диагностику рака желудка проводят с полипами, язвой, хроническим гастритом, лейомиосаркомой, карциноидом, липомой, лимфомой и метастазами других опухолей.

7. Лечение

Выбор лечебной тактики определяется распространённостью опухолевого процесса (стадией). Условно все больные могут быть разделены на три прогностические группы:

1. Ранний рак желудка 0-IA стадии (Tis–T1N0M0). Особенностью данной группы является благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость более 90%) и возможность применения органосохранных и функционально-щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой, экономные резекции желудка) без потери его эффективности (**IB**).
2. Резектабельный локализованный и местнораспространенный рак желудка IB–III стадий (T2-4N0-3M0). Все больные данной группы подлежат радикальному хирургическому или комбинированному лечению. Прогноз существенно различается в зависимости от стадии заболевания.
3. Нerezектабельный и генерализованный рак желудка:
 - рак желудка IV стадии (M1);
 - Нerezектабельный местнораспространённый рак желудка;
 - рак желудка на фоне тяжёлой сопутствующей патологии (функционально неоперабельный).

Больные данной группы подлежат паллиативному лекарственному лечению либо симптоматической терапии.

Лечение рака желудка включает в себя хирургическое лечение, что является методом выбора, химиотерапию и лучевую терапию.

Для раннего рака желудка в настоящее время применяют **эндоскопический метод лечения**. К общепринятым критериям отбора больных для эндоскопической резекции слизистой оболочки относят :

- инвазия в пределах слизистой оболочки (включая рак in situ) (T1a)
- папиллярная или тубулярная аденокарцинома;

- I, Pa–b тип опухоли (классификация раннего рака желудка) размером до 2 см

Варианты эндоскопического лечения:

- Эндоскопическая резекция слизистой (EMR);
- Эндоскопическая подслизистая диссекция (ESD) – позволяет выполнять резекцию en bloc при опухолях большей протяженности;
- Комбинированные методики с добавлением физических факторов (аргоноплазменная коагуляция, фотодинамическая терапия и т.п.).

Наиболее частые осложнения эндоскопического лечения - это болевой синдром, кровотечение, перфорация. Большинство осложнений может быть устранено эндоскопически. После операции назначают ингибиторы протонной помпы до полного рубцевания образовавшегося дефекта слизистой. Удаленный фрагмент слизистой оболочки подвергают плановому гистологическому исследованию. При обнаружении инвазии опухоли в подслизистый слой показано хирургическое лечение. При наличии опухолевого роста по краю удаленного блока слизистой оболочки возможно выполнение дополнительной эндоскопической резекции либо применение физических факторов. Альтернативными методами органосохраняющего лечения раннего рака желудка являются фотодинамическая терапия и термическая деструкция опухоли (аргоноплазменная коагуляция, лазерная деструкция). Их главный недостаток заключается в невозможности гистологического исследования удалённой опухоли, что не позволяет достоверно оценить глубину инвазии

При раннем раке желудка, не соответствующем критериям отбора для эндоскопического лечения (подслизистая инвазия, большая протяженность, низкодифференцированные формы, изъязвленные опухоли), показано хирургическое вмешательство.

2. Хирургическое лечение.

По поводу рака желудка возможно проведение радикальных операций и паллиативных. Основные радикальные операции при раке желудка — гастрэктомия, субтотальная дистальная и субтотальная проксимальная резекции желудка.

Радикальная резекция желудка- метод выбора при раке желудка I-IIIА.

Объём радикальной операции по поводу рака желудка должен включать:

- удаление единым блоком поражённого желудка (или соответствующей его части) с обоими сальниками, клетчаткой и лимфатическими узлами регионарных зон;
- пересечение органа на расстоянии не менее 3 см от макроскопически определяемого края опухоли при раке кишечного типа и не менее 6 см при раке диффузного типа.

Для подтверждения радикальности операции выполняют срочное морфологическое исследование краёв резекции по линии пересечения органов.

Дистальная субтотальная резекция желудка (ДСРЖ)

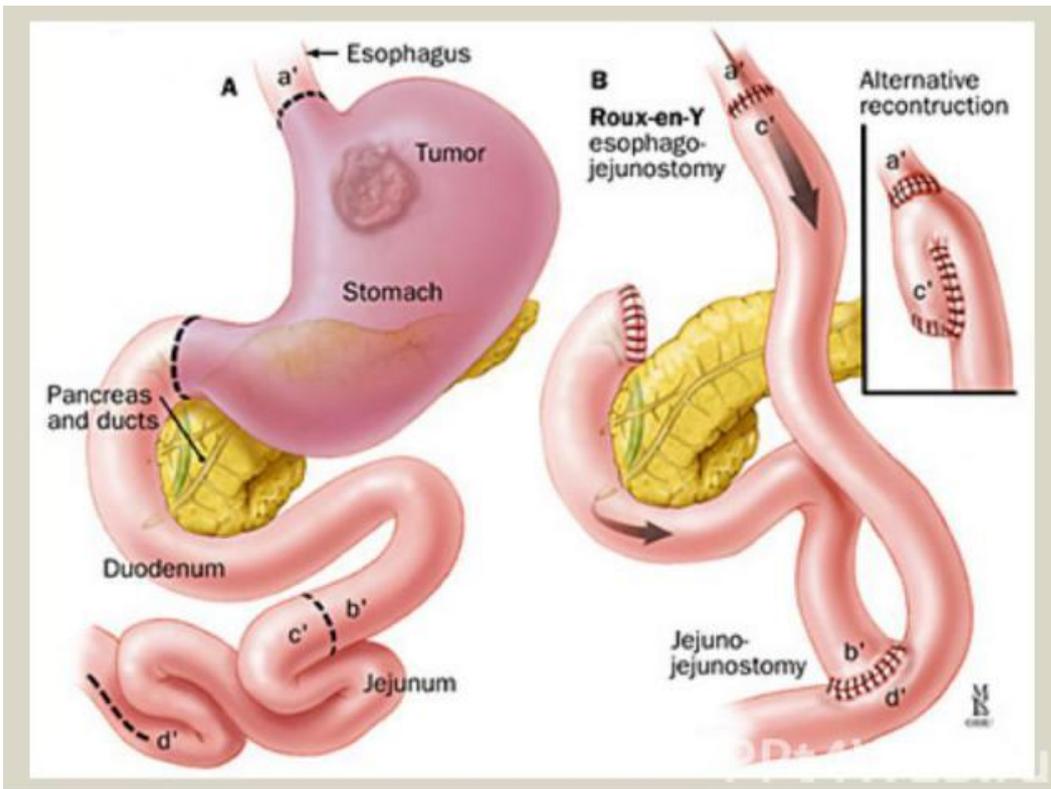
Показания к данной операции:

- экзофитная опухоль нижней трети желудка при отсутствии в его проксимальном отделе предраковых изменений слизистой
- небольшая препилорическая опухоль с эндофитным типом роста
- ранние формы рака на границе нижней и средней трети желудка, примыкающие к малой кривизне.

Проксимальная субтотальная резекция желудка (ПСРЖ) показана при раке кардиоэзофагеального перехода, а также при небольших опухолях верхней трети желудка экзофитной или смешанной формы роста .

Гастрэктомия (ГЭ) - полное удаление желудка с регионарными лимфатическими узлами -показана во всех остальных случаях.

Рис 5.



Большое значение при данных операциях имеет формирование пищеводно-кишечных или желудочно-кишечных соустьев (анастомозов). Оптимальный вариант реконструкции после гастрэктомии и дистальной субтотальной резекции желудка – Y-образная реконструкция по Ру. Тощую кишку пересекают на расстоянии 25–30 см от связки Трейтца, а межкишечный анастомоз формируют на расстоянии не менее 40 см от пищеводно-кишечного анастомоза. Отводящую кишку располагают впередиободочно. Формирование тонкокишечного резервуара (J-rouch), хотя и снижает частоту демпинг-синдрома и улучшает качество жизни (большой объем принимаемой пищи), тем не менее не нашло широкого применения ввиду повышения сложности, длительности операции и сроков госпитализации.

В соответствие с классификацией (Japanese Gastric Cancer Association, см гл. Классификации) определяют объемы лимфодиссекции при раке желудка:

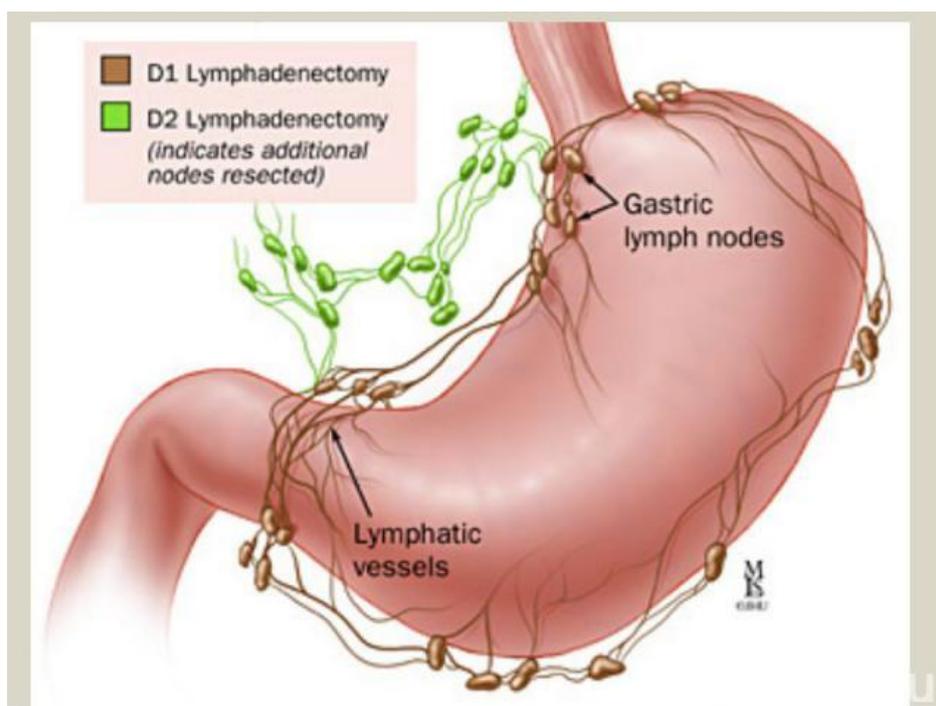
D0 – отсутствие лимфодиссекции либо неполное удаление лимфатических узлов 1 этапа

D1 (стандартная лимфодиссекция) – удаление лимфатических узлов 1-го этапа (группы 1-6)

D2 (расширенная лимфодиссекция) – удаление лимфатических узлов 1-го и 2-го этапов (перигастральные, лимфатические узлы по ходу ветвей чревного ствола и гепатодуоденальной связки, группы 1-11, 12а, 14v) *

D3 (парааортальная лимфодиссекция) – удаление лимфатических узлов 1-го, 2-го и 3-го этапов

Стандартным объёмом вмешательства на лимфатической системе при раке желудка в настоящее время считают удаление лимфатических узлов 1го и 2го порядка (расширенная лимфаденэктомия D2).



Комбинированные расширенные операции по поводу местно-распространенного и осложненного рака желудка рак желудка на ограниченном участке может прорасти в поджелудочную железу, поперечную ободочную кишку, печень, селезенку, левый надпочечник. При распространении опухоли на соседние органы одной из составляющих комбинированного лечения являются расширенные комбинированные

резекции и гастрэктомия, при этом наряду с субтотальным или полным удалением желудка резецируют участок соседнего органа.

Наиболее часто производят комбинированную гастрэктомию или субтотальную проксимальную резекцию желудка с удалением селезенки и дистальной половины поджелудочной железы с лимфатическими узлами - расширенная гастрэктомия (спленопанкреатогастрэктомия) или гастрэктомия с резекцией брыжейки поперечной ободочной кишки.

Паллиативные операции

У пациентов с нерезектабельными отдаленными метастазами резекцию желудка следует выполнять только при наличии urgentных осложнений (декомпенсированный стеноз, перфорация опухоли или неконтролируемое кровотечение). Расширенная лимфодиссекция не показана. При раке желудка возможно выполнение 2-х типов паллиативных операций. При 1-м типе вмешательств операция, не устраняя очага поражения, направлена на улучшение питания и общего состояния больного. Такими операциями являются обходной анастомоз между желудком и тонкой кишкой - гастроэнтероанастомоз, гастро- и еюностомия. При 2-м типе операций удаляется первичный очаг опухоли или метастазы; к таким операциям относятся паллиативные резекции, паллиативная гастрэктомия и удаление метастазов. Эти операции выполняются в основном при невозможности полного удаления метастазов в лимфатических узлах или в органах при удалимости первичной опухоли. Паллиативную или циторедуктивную резекцию желудка производят главным образом с целью уменьшения общего количества опухолевых клеток, что ведет к увеличению эффективности последующей лучевой и химиотерапии.

3.Химиотерапевтическое и лучевое лечение.

Неoadьювантная (периоперационная) химиотерапия, проводится до хирургического лечения. Показанием к проведению терапии являются опухоли pT2-4 N0-2.

На сегодняшний день проведение лекарственного метода лечения локализованных стадий рака желудка остается неоднозначным.

В Европе, пациентам с резектабельной стадией (II и III) рака желудка, рекомендуют проведение 3 курсов неоадьювантной химиотерапии, препаратами Цисплатин + 5-фторурацил.

Показанием к проведению *адьювантной* терапии являются опухоли pT2-4 N0-2

Назначение адьювантной химиотерапии решают индивидуально с учетом стадии заболевания, проведенной операции, неблагоприятных в отношении прогноза факторов (молодой возраст, низкая степень дифференцировки). Лечение начинают через 4-6 недель после операции при отсутствии тяжелых послеоперационных осложнений и после нормализации клинико-лабораторных показателей.

Химиолучевое лечение показано при местно распространенном нерезектабельном раке. Комбинированный метод имеет преимущество перед лучевой терапией.

Пример схемы:

- 5-фторурацил 425 мг/м² и лейковорин 20 мг/м² с 1-й по 5-й дни,
- С 28-ого дня лучевая терапия 45 Гр (5 дней в неделю 5 недель фракциями по 1,8 Гр) + 5-фторурацил 400 мг/м² и лейковорин 20 мг/м² в первые 4 и последние 3 дня лучевой терапии.
- Через месяц после окончания лучевой терапии проводят еще 2 цикла: 5-фторурацил 425 мг/м² и лейковорин 20 мг/м² с 1-й по 5-й дни с интервалом 28 дней.

Химиотерапия, как основной метод лечения применяется для больных с раком желудка в стадии диссеминации. У 30-50 % больных удается добиться временного уменьшения первичной опухоли и метастазов, полный эффект регистрируется менее чем в 10% случаев и так же является временным. В рандомизированных исследованиях, в которых сравнивали

результаты химиотерапии и симптоматической терапии, убедительно продемонстрировали, что лекарственная терапия увеличивает продолжительность жизни у больных с метастатическим процессом с 3-5 мес до 10-12 мес.

До недавнего времени основным препаратом для лечения РЖ считался 5-фторурацил. Однако со временем в практику все больше входят препараты платины (цисплатин, карбоплатин), митомицин-С, доксорубицин, кармустин и таксаны, особенно в сочетании с различными методиками введения 5-фторурацила. Наиболее часто применяемые схемы полихимиотерапии: EFC (Эпирубицин, Цисплатин, 5-фторурацил), ELF(Лейковарин, Этопозид, 5-фторурацил). Для 1 линии, в большинстве стран в качестве стандарта лечения признается режим DCF (Доцетаксел, Цисплатин, 5-фторурацил) для соматически сохраненных пациентов.

В современной практике для снижения токсичности часто используется замена Цисплатина на Оксалоплатин и 5-фторурацила на Капецитабин (Кселода).

Паллиативная химиотерапия- основной задачей данного вида помощи является увеличение продолжительности жизни и улучшения качества жизни. Паллиативная химиотерапия, как правило, проводится пациентам с относительно удовлетворительным общесоматическим статусом.

8. Наблюдение, профилактика, прогноз.

После проведенного лечения пациент переходит в фазу наблюдения. В первые 1-2 года физикальный осмотр и сбор жалоб рекомендуется проводить каждые 3-6 месяца, на сроке 3-5 лет – 1 раз в 6-12 месяцев. После 5 лет с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб. У больных с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

Выделяют первичную и вторичную профилактику рака желудка.

Первичная направлена на предотвращение возникновения заболевания, а вторичная- на более раннее выявление уже возникшей опухоли (скрининг).

Первичная профилактика:

1.Исключение влияния факторов внешней среды, корректировка диеты и образа жизни.

2.Своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний.

Основное стратегическое направление- эрадикация *Helicobacter pylori*, назначение терапии с использованием ингибиторов протонной помпы и антибактериальных препаратов.

3.Ведение здорового образа жизни, отказ от курения и чрезмерного употребления алкоголя.

Вторичная профилактика.

Главное техническое условие для проведения своевременных и информативных скрининговых программ по раннему выявлению рака желудка – это наличие современного эндоскопического оборудования.

Примерные скрининговые интервалы для проведения видеоэндоскопии:

- Моложе 50 лет- 5 лет
- 50-59 лет- 4 года
- 60-69 лет- 2-3 года
- Старше 70 лет-1 год

Прогноз.

Отдаленные результаты лечения РЖ зависят от стадии заболевания к моменту его диагностики, гистологической структуры опухоли и своевременности начатого лечения. Прогноз у больных операбельным РЖ определяется в первую очередь стадией заболевания. Значимыми факторами прогноза являются также возраст пациента, гистологический подтип (кишечный или диффузный), локализация опухоли - дистальная или проксимальная часть желудка, распространенность заболевания.

5-летняя выживаемость в среднем составляет при I стадии - 90-95 %, при II стадии - 70-80 %, при III стадии - около 20-40 %. После радикальных операций при раке типа T1-2N0M0 выздоравливают более 80% больных. Наличие метастазов или прорастание серозной оболочки желудка в 2-3 раза ухудшает результаты. При прорастании в серозную оболочку (pT3) показатель 5-летней выживаемости падает до 50 %, а при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы составляет не более 20 %.

Однако более половины больных РЖ поступают на лечение в запущенном состоянии, когда радикальная операция возможна лишь у 30-40 % из них. Большинство больных с распространенным РЖ умирают в течение первых двух лет от рецидивов и метастазов, на фоне проведения терапии.

В целом результаты лечения рака желудка и в Европе и в России, хуже, чем в азиатских странах (Япония, Корея). Главные причины – отсутствие национальных скрининговых программ и недостаточное внедрение клинических стандартов лечения.

Список литературы:

1. М.И.Давыдов, Л.З. Вельшер, Б.И.Поляков, Ж.Х. Ганцев, С.Б.Петерсон. Онкология. Модульный практикум.-М.: «ГЭОТАР Медия», 2009.-С.174-175, 178
2. Н.Н. Блохин, Б.Е. Петерсон. Клиническая онкология.-М.: Москва, 1979.-С.127-130, 143
3. В.И.Чисов, С.Л. Дарьялова. Онкология.-М.: «ГЭОТАР Медия», 2007.-С.356-357, 362,365, 369
4. С.А.Тюлляндин, В.М. Моисеенко. Практическая онкология: избранные лекции. –М.: «Центр ТОММ»,2004.-С.433,437,443-447.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний/ Под ред. Н.И.Переводчиковой.-3-е изд., доп. и пер.-М.: Практическая медицина , 2011.-С.156,158-161
6. Клинические рекомендации ESMO-ESSO-ESTRO по диагностике, лечению и наблюдению рака желудка. T.Waddell, M.Verheij, W.Allum, D.Cunningham, A.Cervantes &D.Arnold, 2013
7. В.А.Кащенко, Р.В.Орлова. Рак желудка: практические рекомендации. Санкт-Петербург, 2013
8. Рекомендации NCCN по раку желудка. Версия 2.2012.
9. Болотина Л.В., Бяхов М.Ю., Вашакмадзе Л.А., Владимирова Л.Ю., Волков Н.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка. Общероссийский союз объединений, ассоциация онкологов России, 2013
10. Л.Х Собин, М.К.Господарович, К.Виттекинд. TNM классификация злокачественных опухолей, 7-е издание. –М.: Москва.Логосфера, 2011.-С.66-69
11. В.М.Седов, А.Н.Яицкий, И.Н. Данилов. Рак желудка. –М.: «Человек», Санкт-петербург, 2009.-С.5-7, 76-79,93-102

- 12.А.А.Чернявкий, Н.А. Лавров. Хирургия рака желудка и
пищеводно- желудочного перехода. .-М.: «Деком», Нижний
Новгород, 2008.-С.13-15, 46-49,94-112
- 13.М.Каминиси, К. Такубо, К. Мэфуне. The Diversity of gastric
Carcinoma. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Springer/ 2005