

РАК НА ХРАНОПРОВОДА, ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНАТА ВРЪЗКА И СТОМАХА

Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус)

Ракът на горния гастроинтестинален тракт (хранопровод, гастроезофагеална връзка и стомах) е с голямо социално-здравно значение в целия свят, поради високата му честота, късна диагноза и причина за смърт. През последните две десетилетия в повечето страни на Западна Европа и Северна Америка е налице промяна в честотата на карциномите на горния ГИТ по отношение на тяхната локализация и хистологичен вид - значимо нараства честотата на аденокарцинома на долната трета на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка (ГЕВ), а намалява тази на дисталния стомашен карцином.

РАК НА ХРАНОПРОВОДА

Ракът на хранопровода бива 2 основни вида: плоскоклетъчен (проксимален) и аденокарцином (дистален, около 40%).

Ракът на хранопровода е един от злокачествените тумори с най-висока смъртност, поради късна клинична изява и относително неефективна терапия. Преживяемостта на 5-та година е под 10%.

Карциномът на хранопровода заема 8-9-то място от злокачествените епителни тумори в света и е шести по причина за смърт на тези неоплазми. Неговата честота е различна в отделните региони на света. Висока честота на езофагеалния карцином е налице в Азия, Южна и Източна Африка и Северна Франция.

Въпреки, че плоскоклетъчният карцином е най-честият вид рак на хранопровода (2.6 на 100000 жители) в ендемичните райони на света, аденокарциномът нараства значително (8 пъти при мъжете) в страните от Северна Америка и много страни от Западна Европа. Това се свързва с високата честота на ГЕРБ сред населението в тези региони (около 30%) и появата на Баретов хранопровод (БХ). Около 62% от болните с аденокарцином имат данни за Баретов тип метаплазия.

Ракът на хранопровода е по-чест при мъжете (мъже > жени: 2:1 до 20:1) в сравнение с жените. Той се наблюдава в напреднала възраст, като 2/3 от болните са над 65 години.

Обсъждат се различни фактори, отговорни за появата на рак на хранопровода: 1. Фактори на средата: географски, хранителни (горещи храни и напитки, осолени меса и зеленчуци); тютюнопушене и алкохол; 2. Генетични фактори; 3. Предразполагащи фактори: увреждане на хранопровода от киселини и основи, ахалазия, ГЕРБ с БХ – рефлукс на киселина и жлъчка, нитрозамини, дивертикули, стомашна резекция, левкоплакия, затлъстяване и други.

Налице е по-силна връзка между развитието на плоскоклетъчен карцином и тютюнопушенето (особено при употреба на ръчно завити цигари и лула), алкохолната консумация (за Европа и САЩ), диети, бедни на зеленчуци, плодове и с ниско съдържание на витамини А, С и рибофлавин, дефицит на желязо, като и употреба на осолени храни. Продължителността на симптомите и степента на задръжка на храната при ахалазия повишава вероятността за развитие на плоскоклетъчен карцином.

Баретовият хранопровод е най-важният рисков фактор за развитие на аденокарцином на хранопровода. Честотата на аденокарцином при БХ е 40 пъти по-висока в сравнение с тази на общата популация. От друга страна обаче, проследяването на пациенти с БХ показва, че аденокарцином на хранопровода се открива едва в 0.5%-1% от случаите на година. При наличие на дисплазия на лигавицата еволюция към аденокарцином е различна – от 16% до 59% в различни популационни проучвания. Рискови фактори за поява на аденокарцином са: мъжки пол, възраст над 45 г., бяла раса, специализиран тип метаплазия, дълъг сегмент, продължителни симптоми на ГЕРБ (над 5 г.), затлъстяване, начало в ранна възраст, дуодено-гастро-езофагеален рефлукс, мукозно увреждане – улцерации и стриктура, наличие на фамилен анамнез за БХ или езофагеален рак.

Първична профилактика

Елиминирането на етиологичните фактори с цел намаляване риска за малигнена трансформация в хранопровода на този етап е невъзможно тъй като точните механизми на развитие на езофагеалния карцином не са напълно изяснени. Неодходими са обществено-здравни програми за намаляване на тютюнопушенето и алкохолната злоупотреба. Повишаването на приема на зеленчуци и плодове ежедневно също е от полза за намаляване на риска. Честотата на езофагеалния карцином може да се повлияе чрез намаляване продължителността и тежестта на гастро-езофагеалния рефлукс и чрез борбата със затлъстяването. Масов ендоскопски скрининг на лицата с БХ не се препоръчва. Проследяват се само пациентите с висок риск.

Диагноза на езофагеалния карцином

Симптоми

Ранни:

- Ретростернална болка, парене (ГЕРБ), затруднение в преглъщането (дифузен езофагеален спазъм), чувство на чуждо тяло във фаринкса, хроничен фарингит, болка под стернума или епигастрална; диспепсия
 - Повлияват се от лечение
- Близко 60% от болните с локализиран тумор в субмукозата са симптоматични. По-целесъобразна е стратегията за първо ранно ендоскопско изследване, преди започване на емпирична терапия.

Класически късни симптоми:

- Прогресираща дисфагия - основен симптом на езофагеалният карцином; болка зад стернума - поява при 2/3 обструкция на лумена
 - Симптоми от обхващане на съседни структури и органи, далечни метастази
 - Туморна интоксикация
 - Загуба на тегло, анемия
- Симптоматичната изява на карцинома е неспецифична. Изисква се особено внимание при лицата с повишен риск. Диагнозата се подозира при неясни диспептични симптоми, комбинирани с алармиращи симптоми (загуба на тегло, повръщане, анемия или кръвоизлив от горния ГИТ, дисфагия/одинофагия)

Диагноза

Ендоскопското изследване с множество биопсии е метод на избор за поставяне на диагнозата, въпреки, че контрастната рентгенография може да се използва за първична диагноза.

Ендоскопската диагноза на езофагеалния карцином е необходимо да бъде потвърдена хистологично. **Прекурсорна лезия** е високостепенната дисплазия. За диагнозата ѝ при Баретов хранопровод и в стомаха се изисква опитен патолог или консултация с патолог с опит в гастроинтестиналната патология, както и допълнителни оцветявания и имунохистохимични изследвания. Насочената топографски цитология е с диагностична стойност поради относително лесното разграничаване на плоския от цилиндричен епител и раковите клетки.

Стадиране

Необходимо е точно определяне на стадия на карцинома с оглед избор на лечението. Първоначалното стадиране включва КТ (за предпочитане спирален) или МРТ на гръдния кош и корема за изключване или потвърждаване на метастази.

При липса на метастази най-добра оценка на операбилността се осигурява чрез ендоскопската сонография. За точно стадиране са необходими още МРТ (кости, мозък) и бронхоскопия. В допълнение може да бъде извършена лапароскопия или трансабдоминална ехография.

TNM критерии за определяне на стадия на рака на хранопровода – класификация и стадийно групиране (AJCC/UICC, 2002)

T- категория (първичен тумор)

- Tx – първичният тумор не може да бъде открит (да се изследва)
- T0 – липсват доказателства за тумор в резецирания участък
- Tis – carcinoma in situ (интраепителен тумор)
- T1 – обхваща lamina propria (мукоза) или субмукозата
- T2 – обхваща muscularis propria
- T3 – прониква в серозата (висцерален перитонеум)
- T4 - инфилтрация в съседни структури/органи

N – категория (метастазиране в лимфните възли)

- Nx – лимфните възли не могат да бъдат оценени
- N0 - липсват метастази в регионалните лимфни възли
- N1- метастази в регионални лимфни възли

M – категория (далечни метастази)

- Mx – не могат да бъдат оценени
- M0 - липсват далечни метастази
- M1 - далечни метастази (вкл. целиачни лимфни възли)

Тумори на долната торакална част на хранопровода

M1a -метастази в лимфните възли на truncus. celiacus

M1b - други далечни метастази

Тумори на средната торакална част на хранопровода

M1a -

M1b - нерегионални лимфни възли и/или други далечни метастази

Тумори на горната торакална част на хранопровода

M1a - метастази в шийните лимфни възли

M1b - други далечни метастази

Далечни метастази - черен дроб, трахея и бронхи, бял дроб и плевра, бъбреци, надбъбречни жлези, кости,

мозък

Плоскоклетъчен рак на хранопровода - стадии

0: Tis N0 M0

I: T1 N0 M0

IIA: T2 N0 M0 / T3 N0 M0

IIB: T1 N1 M0 / T2 N1 M0

III: T3 N1 M0 / T4 Any N M0

IV: всяко T всяко N M1

IVA: всяко T всяко N M1a

IVB: всяко T всяко N M1b

Допълнително хистологично степенуване

- Степен X – степента не може да се определи

- Степен 1: добре диференциран тумор

- Степен 2: умерено диференциран тумор

- Степен 3: лошо диференциран тумор

- Степен 4: недиференциран тумор

Лечение

Лечението включва: Хирургия или ендоскопия при ранна диагноза – рядко; радиотерапия; комбинирана радио- и химиотерапия при напреднали случаи; ендоскопско протезиране – палиативно лечение при дисфагия

Решението за лечение се взема от мултидисциплинарен екип (онкокомисия), който планира и оценява стадия на болестта, определя лечението и поведението (радикално или палиативно). Необходима е внимателно преценка на общото състояние и особено на кардиоваскуларния риск.

Необходимите предоперативни лабораторни изследвания: – хематологични и биохимични показатели, ЕКГ, рентгенография на бял дроб и сърце, оценка на функцията на белия дроб при покой и натоварване. Освен стандартната предоперативната подготовка е необходима и корекция на малнутрицията (ИТМ=18 или по-малко, хипоалбуминемия). Препоръчва се и предоперативна антибиотична и антикоагулантна профилактика.

Радикална оперативна интервенция е показана при локализиран T1 или T2 тумор при добро общо състояние на болния. Комбинирана терапия се обсъжда при T2 туморите. Пациенти с напреднал T3N1 тумор, решението се взема индивидуално.

Няма убедителни данни за ефективна предоперативна химио- и лъчетерапия. Комбинираното лечение е метод на избор за локализиран плоскоклетъчен карцином на проксималния хранопровод.

При ендоскопска или оперативна резекция на хранопровода и стомаха е необходимо да се посочи като минимум вида на тумора, дълбочината на инвазия, включването на резекционните линии, съдова инвазия, наличието на Баретова метаплазия, броя на отстранените лимфни възли и броя на лимфните възли с метастази

Палиативно лечение

Дисфагията е основен симптом на напредналия езофагеален карцином и основна цел на палиативното лечение е възстановяване на гълтането. Избраният метод трябва да води до бързо овладяване на дисфагията и да е с продължителен ефект. Изборът е индивидуален и зависи от локализацията на тумора, дължината и вида му и от общото състояние на болния.

Комбинираната лъче- и химиотерапия показва по-добра ефективност от самостоятелното им приложение. Времето за подобряването на дисфагията е около 2 месеца след лъчелечение, различно, но по-продължително след химиотерапия и настъпва веднага след ендоскопско протезиране. Добавянето на брахитерапия към външното лъчелечение води до по-бърз ефект, но с риск за сериозни усложнения като образуване на фистула. Тя е също по-бавна и по-малко ефективна от протезирането и лазерната терапия.

Ендоскопските методи включват:

1. Туморна редукция - ND: YAG лазерна аблация - основно средство; фотодинамична терапия или електрокоагулация ;

2. Химична аблация - интратуморно инжектиране на абсолютен алкохол, склерозиращи вещества, химиотерапевтици, други. Аргон плазмената коагулация не е подходяща при голяма туморна маса.

3. Реканализация – дилатация и протезиране

- **Дилатация на хранопровода** се препоръчва при невъзможност за преглъщане на слюнка и очаквана преживяемост до 1 месец.

- Подобрене на дисфагията се получава при 70% от пациентите, когато е възможно преминаването на водача. Честотата на усложнения, включващи кръвоизлив и перфорация е около 2.5-10%. Тя е сходна при употребата на балонни, Maloney и Savary-Gillard дилататори. Рецидив на дисфагията възниква средно за 11.5 дни. Препоръчва се повторение на процедурата на интервали от 4 седмици.

- **Инжекционна терапия** с абсолютен алкохол се обсъжда при ексцентрично стеснение на лумена на хранопровода от мек екзофитен тумор, неподходящ за ендоскопско протезиране; тумори, разположени близко до крикофарингеалния пръстен и при прорастване на туморна тъкан в края на протезата. Инжекционната терапия може да се използва също и за контрол на кръвоизлив при кървящи тумори. Възможни усложнения при този метод са медиастинит, трахеоезофагеална фистула, постпроцедурна болка, язва, преходно предсърдно мъждене. Рецидив на дисфагията, изискваща повторение на процедурата възниква между 28 и 50 ден. Употребата на инжекционната терапия се препоръчва при тумори, неподходящи за интубиране.

- **Ендоскопското протезиране** е показано при твърди тумори, намиращи се поне на 2 см под долния езофагеален сфинктер. Саморазтварящи се метални протези се предпочитат пред пластмасовите поради по-лесно поставяне и по-малката честота на усложнения. Между 50 и 80% от болните с поставени метални протези могат да поемат твърда храна, за разлика от тези с пластмасови. Смъртността свързана с процедурата е също по-ниска. При пластмасовине протези се докладва, че усложненията са около 10-15%, а смъртността – 10-12%. Няма разлика в честотата на късните усложнения (около 25%) и нуждата от повторни манипулации за двата вида протези. Покритите саморазтварящи се протези или класическите пластмасови протези са средство на избор при трахеоезофагеални фистули или разкъсване на хранопровода при дилатацията му.

- **Лазерната терапия** е ефективна при тумори с екзофитен растеж за облекчаване на дисфагията или туморен свръхрастеж след ендоскопско протезиране. Контраиндицирана е при пациенти с бронхо-езофагеална фистула или перфорация. За лезии, преминаващи през кардията, лазерната терапия е по-малко успешна с оглед продължителността на овладяване на дисфагията, в сравнение с протезирането. Провеждането на лазер терапия преди протезирането може да увеличи успеха на последното. Реканализация на тумор, с намаляване на дисфагията се получава при 85-90% при средно 2 сесии на приложение, 30-66% са в състояние да поемат всички видове храна, а други 37-59% - твърда или полутвърда храна. Продължителността на ефекта е 16 седмици. Усложнения: езофагеална перфорация възниква при 0-5% от процедурите и е по-често свързана с пре-лазерна дилатация. Трахеоезофагеална фистула се установява при 0-6% от случаите и е по-вероятна след лъчетерапия. Общата 30-дневна смъртност е 0-5%. За реканализация поради туморен свръхрастеж лазерът може да се приложи успешно многократно, при това по-успешно в сравнение с протезирането или електрокоагулацията. При спазване на индикациите лазерната терапия осигурява по-добро преглъщане в началото. Протезирането се запазва за случаите без или слаб ефект. Повечето проучвания не показват разлика в преживяемостта при използване на ендоскопско протезиране или лазертерапия.

Термална лазер терапия за тумори на цервикалната част на хранопровода

Честота им е по-малка от 5% от всички болни. Лазерната терапия при тумори на до 2 см от горния езофагеален сфинктер е по-подходящ метод от протезирането. Трахео-езофагеалните фистули са по-чести за този вид тумори, което налага осигуряване на хрането чрез гастростома (хирургична или перкутанна).

Термална лазер терапия при туморен свръхрастеж над или в протезата

Възниква при 10% от болните, особено при тези с непокрити метални саморазтварящи се протези. Реканализация може да се извърши чрез лазер терапия, диатермия или сменяне на протезата. Възможно е поставяне на втора езофагеална протеза, но стеснява лумена и с по-лош ефект за преглъщането. Лазер терапията се прилага успешно при повечето пациенти с възстановяване на проходимостта на протезата след 1-2 процедури.

Перкутанна ендоскопска гастро- ентеростомия е реална алтернатива на ЕП; при невъзможност за друга терапия. Усложнения, свързани с процедурата са: кръвоизливи,

перфорация/ перитонит, фистули, илеус, пневмоперитонеум и аспирационна пневмония.

Проследяването се осъществява от мултидисциплинарен екип, включващ общопрактикуващ лекар, специалисти в областта на онкологията, химио - , лечение, хранене и палиативна терапия.

Диагноза и поведение при Баретов хранопровод

Баретовият хранопровод е придобито състояние. Характеризира се с метаплазия на плоскоклетъчния епител на хранопровода и заместването му с цилиндричен или жлезист епител, видим макроскопски и потвърден хистологично. Той се открива при около 10% от пациентите с гастро-езофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ). Честотата му е по-висока при ГЕРБ с хиатусова херния, както и при дългогодишни рефлуксните симптоми (>5 г.)

Диагностицира се при видими промени на лигавицата при ендоскопия и съответна хистологична находка. Необходими са множество биопсии, взети от 4 участъка на интервал от 2 cm и от всяка видима лезия, като за предпочитане са дълбоките "jumbo" биопсии. Изисква се прецизна топографска локализация на мястото на биопсията.

Дължината на Баретовия хранопровод се измерва от гастро-езофагиалната връзка (от горния край на стомашните гънки, Z-line) в см. Къс сегмент БХ се приема при дължина <3cm, а дълъг сегмент - >3cm.

Според критериите на новата международна класификация от Прага 2004 г. дължината на Баретовия сегмент включва:

1. Точно определяне на ГЕВ
2. „С“ – измерване на дължината на циркумферентната метаплазията спрямо ГЕВ
3. „Г“ – измерване на най-дългия участък с метаплазия спрямо ГЕВ

Дисплазията е трудно видима при стандартната ендоскопия. Високостепенната дисплазия изисква повторна ендоскопия (малигнена трансформация се открива в до 40% от случаите). За подобряване на диагнозата БХ и по-точно характеризиране на диспластичните промени с островен характер се използват редица допълнителни ендоскопски методи, най-широко приложимо от които е хромоендоскопското изследване.

Контролните ендоскопии при Баретов хранопровод могат да открият ранен карцином, подходящ за ендоскопско лечение, но рядко. Ендоскопски контрол се извършва за оценка на евентуална прогресия на метаплазията в нискостепенна дисплазия (НСД), високостепенна дисплазия (ВСД) или инвазивен аденокарцином.

Налице са различия в препоръките за ендоскопски контрол на пациентите с БХ. При първоначално поставена диагноза Баретова метаплазия, рутинен ендоскопски контрол с биопсия се препоръчва на всеки 1-3 години. Контролният период се намалява на 6-12 месеца при наличие на нискостепенна дисплазия или на 3 месеца при ВСД.

При наличие на високостепенна дисплазия при контролна ендоскопия, е желателно потвърждение на хистологичната диагноза от втори патолог. При пациентите с ВСД, аденокарцином е налице в около 50% от случаите.

При пациенти с метаплазия или НСД, контрол на рефлукса се провежда с високи дози ИПП (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole) до живот, самостоятелно или в комбинация с H2 блокери.

При ВСД се обсъжда хирургичната резекция. Алтернативен метод е ендоскопското лечение. Мукозната аблация може да се извърши с фотодинамична терапия, аргон плазмена коагулация, термична лазерна аблация или ендоскопска мукозна резекция. От споменатите методи ендоскопската мукозна резекция и фотодинамичната терапия са с най-добри резултати. Необходим е продължителен контрол с дълбоки биопсии на всички болните с ВСД, лекувани ендоскопски.

Предпазване от поява на ВСД – антисекреторна терапия или ендоскопско разрушаване на метапластичната тъкан, която се заменя с нормален епител. Аблацията при Баретова метаплазия или НСД с ендоскопска аргон-плазмена коагулация или електрокоагулация, води до трайна ерадикация в 50% от случаите; при рецидив – повторна апликация.

РАК НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНАТА ВРЪЗКА

Ракът на ГЕВ (аденокарцином) днес се класифицира като тип I, II и III, независимо от органия произход, а спрямо отстоянието на 5 cm от ГЕВ: проксимално = тип I аденокарцином на дисталната част на хранопровода, на ГЕВ = тип II (кардиален) и дистално = тип III (субкардиален проксимален аденокарцином на стомаха)

Различните типове тумори имат различно засягане на лимфните възли. Лимфогенното разпространение на тип I става от краниална посока към медиастиума, както и каудално към цъолиачната верига. Тип II и III метастазират основно каудално към цъолиачната верига, слезката и параорталните лимфни възли.

РАК НА СТОМАХА

Ракът на стомаха е вторият по честота след рака на белия дроб в световен мащаб. Честотата му в различните региони на света е различна. Най-висока е в Азия, особено в Япония, където се провеждат масови изследвания (скрининг) с цел ранно диагностициране и лечение и някои страни на Южна Америка.

През последните десетилетия от миналото столетие в повечето страни от Западна Европа и Северна Америка, се отчита тенденция за намаляване на новорегистрираните случаи. Причината за това е неизвестна, предполага се връзка с масовата ерадикация на *Helicobacter pylori* инфекцията и начина на хранене, включително приготвянето и съхраняването на храната. Въпреки това, продължава насочено изследване и наблюдение на някои рисковите групи или лица на 40-45 г със симптоми от горната коремна половина. Обратно, в тези страни се отбелязва прогресивно нарастване на рака на проксималната част на стомаха. Той нараства с по-бързи темпове от степента на увеличаване на честотата на белодробния карцином и меланом. През 60-те години отношението рак на стомаха/рак на кардията е приблизително 7:1, то през 80-те години това отношение става 1.5:1, а за Америка почти 1:1.

Ракът на стомаха е социално значимо заболяване за нашата страна. И у нас той е вторият по честота злокачествен тумор, произхождащ от ГИТ, а злокачествените туморите на храносмилателната система заемат трето място сред регистрираната заболяемост от злокачествени новообразувания сред населението на България.

Регистрираната заболяемост по данни на официалната статистика (НЦЗИ) от злокачествени новообразувания на стомаха на 100000 население за 1990 г е 65.9, от които новорегистрирани случая - 21.4, а за 1998 г - съответно 71.5 и 21.1. Данните от НОЦ показват голям относителен дял на заболяемостта в България – 7,1% и за двата пола. В 60% от случаите, в момента на диагностициране се касае за напреднало заболяване с лоша прогноза. Пет-годишната преживяемост е едва 7%.

Ето защо е необходимо изграждането на национална стратегия (стандарт) за поведение и лечение.

Ракът на стомаха е злокачествен тумор, произхождащ от лигавицата на стомаха. Той е аденокарцином в над 90% от случаите. Други редки стомашни тумори: Неходчкинов лимфом, лейомиосарком, карциноиден тумор, метастази, др. Бива основно 2 форми:

- **Ограничен (солитарен) рак** (можете боледуват 2 пъти по-често от жените; рискът нараства с възрастта, пик 60-70 г, най-често интестинален)
 - Язвена форма (75%)
 - Полипоиден рак (10%)
 - Повърхностен (5%)
- **Дифузен рак - linitis plastica** (10%) – инфилтрация и стеснение на целия стомах (генетично предразположение, поява след 40 г; еднаква честота при мъже и жени; най-често нискодиференциран, слезообразуващ)

Ранен рак: локализиран в мукоза и субмукоза, неинфилтриращ muscularis propria, независимо от това дали има или няма метастази в регионалните лимфни възли **Напреднал рак:** инфилтрация в muscularis propria, проникване през серозата и прорастване в съседни тъкани и органи, **метастатичен** - далечно метастазиране

СКРИНИНГ И НАБЛЮДЕНИЕ

Общопризнати рискови фактори за поява на рак на стомаха:

- **Генетично предразположение** (членове на фамилии със стомашен рак, фамилна аденоматозна полипоза, наследствен неполипозен рак на дебелото черво - Lynch II)
- **Високостепенна дисплазия** на стомашния епител (неопластична трансформация на покривния епител на лигавицата на стомаха)
- **Аденоматозни полипи** на стомаха: тубуларен, тубуло-вилозен, вилозен (редки - до 5% от ендоскопските прегледи на стомаха; преобладава мъжкия пол и възрастта над 50 г.)
- **Helicobacter pylori** инфекция, особено при инфектиране в млада възраст и/или наличие на мултифокален атрофичен гастрит
- **Хроничен атрофичен гастрит и интестинална метаплазия**
- **Парциална гастректомия** по повод доброкачествено заболяване, преди 10 и повече години
- **Пернициозна анемия**
- **Болест на Menetrier** (хипертрофична гастропатия)
- **Баретов хранопровод** и възпаление на кардията (повишен риск за аденокарцином на гастроезофагеалната връзка)
- **Допълнителни:**
 - ниска консумация на плодове и зеленчуци, повишен прием на солени и сухи пушени храни, особено червени меса, храни, богати на нитрати и нитрити, афлатоксин
 - тютюнопушене
 - професионални вредности: работа във въглищни мини или с никел; нисък социален и икономически статус
 - кръвна група А (риск за инфилтративен дифузен тип рак)
 - мъжки пол
 - възраст 55 и повече години

· **Масов скрининг не се провежда рутинно!**

· **Горната гастроинтестинална ендоскопия (езофагогастродуоденоскопия)** с биопсия – златен стандарт за скрининг и проследяване.

· Комбинира се с **хромогастроскопия** за:

- Разкриване на минимални и трудно разграничими промени в цвета и повърхността на лигавицата, особено суперфициални плоски лезии; техният размер, брой и разпространение

- Топография (“картоотекиране”) - разпространение на промените, особено при интестинална метаплазия, дисплазия или ранен рак

· **Ендоскопски скрининг - само при лица от рисковите групи**

1. Рискови групи, изискващи ендоскопско изследване и наблюдение и при липса на оплаквания:

· **Високостепенна дисплазия** на стомашния епител

- Диагностицирането ѝ при видима лезия - язва или полип, изисква тяхното премахване

- Откриването ѝ на фона на лигавица без видима промяна (най-често след операция), както и на фона на атрофичен гастрит и интестинална метаплазия, изисква проследяване и контрол - фиброгастроскопия с или без хромоскопия и биопсии

· **Членове на фамилии** (първи ред родственици) с фамилна аденоматозна полипоза или рак на стомаха

- Ендоскопско изследване при анамнестични данни за полипоза/рак във фамилията

· **Аденоматозни полипи** на стомаха: тубуларен, тубуло-вилозен, вилозен

- Всички пациенти с полипоидни изменения, независимо от размера, открити рентгенологично, трябва да имат първоначална ендоскопия с отстраняване на полипа, а при невъзможност - биопсии и последващо хистоморфологично изследване

- Полип/и на краче трябва да се премахва/т ендоскопски, за предпочитане чрез ендоскопска полипектомия

- Полип/и на широка основа (неподвижни) трябва да се изрежат (ендоскопска мукозна резекция), а при невъзможност - да се биопсират

Последващото поведение или лечение се определя от хистологичната диагноза, размера и броя на наличните полипи

- При неонеопластичен полип (хамартоми, хиперпластични, лимфоидни, възпалителни) – не е необходимо наблюдение

- Ако полипа е аденоматозен, без хистологични данни за малигненост - периодично ендоскопско проследяване

- При аденоматозни множествени полип с размери под 2 cm е показано ендоскопско отстраняване и ендоскопско проследяване

- Ако полипа е малигнен - периодично ендоскопско проследяване при пълно отстраняване

- Насочване за хирургично лечение:

- когато хистологичното изследване на ендоскопски отстранения аденом установи малигнизация в крачето или резекционната линия

- частично отстранен по ендоскопски път малигнизирал полип

- ако полипът не може да се премахне ендоскопски (широка основа, големи размери, особено при няколко или множество аденоми)

- при наличие на аденом/и и синхронен карцином

2. Рискови групи, изискващи ендоскопско изследване и наблюдение само при поява на клинични оплаквания

· Хроничен атрофичен гастрит, интестинална метаплазия с или без *Helicobacter pylori* инфекция

· Наследствен неполипозен рак на дебелото черво (Lynch II)

· Парциална резекция на стомаха, проведена преди 10 години или повече по повод доброкачествено заболяване

· Пернициозна анемия

Сигурни индикации за горна гастроинтестинална ендоскопия в рисковите групи за рак на стомаха, според EPAGE (The European Panel on Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy; *Endoscopy*, 31,1999):

· Лица с **атрофичен гастрит с дисплазия**, при които последната гастроскопия е проведена преди 2 години и повече

· Лица с **гастректомия** преди 15 години и повече по повод доброкачествено заболяване, ако последната гастроскопия е доказала **дисплазия** и е проведена преди 2 години и повече

· Лица с **неопластични (аденоматозни) полипи**, при които последната гастроскопия е проведена най-малко преди 2 години. Ако има непълна резекция на тумора – контролна гастроскопия и по-рано.

· Лица с **фамилна аденоматозна полипоза** – ако **стомашни или дуоденални полипи** са установени и последното ендоскопско изследване на стомаха е преди 2 години и повече

При **стомашна язва** е задължително ендоскопското изследване с биопсии, както и ендоскопския контрол 1-1.5 месеца след проведено лечение.

ДИАГНОЗА

Предполагаема диагноза

1. Анамнестични и/или физикални данни, насочващи към диагнозата рак на стомаха/кардията:

- **Най-чести:** абдоминална болка и загуба на телесна маса
- **Неспецифични, но изискващи внимание и ендоскопско изследване у лица над 40 годишна възраст**

или с риск за развитие на рак на стомаха

- Диспепсия – болка или дискомфорт в горната част на корема (бързо засищане при хранене, гадене, повръщане, подуване/тежест в епигастриума)

- Болка/дискомфорт зад гръдната кост с или без регургитации

- Анорексия

- **Алармиращи симптоми, изискващи ендоскопско изследване, независимо от възрастта, често**

симптоми на напреднало заболяване:

- Езофагеална дисфагия

- Необяснима загуба на телесна маса

- Хематемеза, мелена

- Желязо дефицитна анемия

- Положителен тест за окултно кървене (след изключване на рак/полип на дебелото черво)

2. Контрастна рентгенография на стомаха – дефект в изпълването (язва) с големина >1 cm, неправилно променен лигавичен релеф, ригидност на стената с прекъсване на перисталтиката в даден участък, малък, неразтеглив стомах и други

3. Неепителизираща стомашна язва след 6 седмично лечение

Първа диагностична стъпка: ендоскопия с биопсии и хистоморфологично изследване

· **Основен метод за диагноза е горната гастроинтестинална ендоскопия – езофаго-гастро-дуоденоскопия (ФГС) с биопсия**

- Единствен метод за диагноза на ранен стомашен рак

Показания:

- При *всяко клинично съмнение за рак на стомаха/кардията*

- Пациенти с *рентгенологични данни* (контрастна рентгенография) за рак на стомаха/кардията, язва на стомаха/кардията, полип/и на стомаха:

- Лица с *повишен риск* за развитие на карцином на стомаха

Задачи на ендоскопското изследване:

· **Характеристика на първичния тумор:** локализация, вид, характер на повърхността му и околната тъкан и лигавицата на целия стомах.

· **Биопсия с или без цитологично изследване и хистоморфологична диагноза:** определяне на хистологичния тип на тумора (интестинален или неинтестинален) и степен на диференцираност

5-10 биопсии - целенасочени (от всички видимо променени участъци на лигавицата, от четирите квадранта при язва), а също така и от околните тъкани

Втора диагностична стъпка (при доказан ендоскопски рак)

- Определяне стадия на разпространение на тумора

- Допълнително предоперативна оценка на усложнения, общо състояние и функция на жизненоважни органи

- *Анамнеза, физикално* изследване

· *Лабораторни изследвания на кръв и урина:* хематологични показатели, серумно желязо, ЖСК, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ, билирубин, общ белтък, албумин, протромбинов индекс, ККВ, фибриноген, креатинин, кръвна захар, натрий, калий, хлориди, общо изследване на урината и други при необходимост

· Няма специфични *серумни туморни маркери* – *CEA, CA 72-4 и AFP* (повишени при напреднало заболяване) – маркери за проследяване след проведено оперативно или друго специфично лечение при положителен първоначален резултат (изследвани най-късно до 1 седмица след операцията)

- *Ендолуменна ехография (ендоскопска сонография)* с или без биопсия на околни лимфни възли:*

- определяне на дълбочината на инфильтрация на тумора в стомашната стена (Т), оценка на ангажираност на околните (регионални) лимфни възли (N), включително и около предполагаемата резекционна линия

- допълнителни индикации: стадиране и проследяване след ерадикационна терапия на Н р на МАЛТ лимфом на стомаха; разграничаване на доброкачествени от злокачествени субмукозни (стромални) тумори или външна компресия на стомашната стена

*Незадължителна, провежда се при налична апаратура и опит на екипа, извършващ изследването; провежда се само в случаите, преценени като операбилни за предоперативна оценка

- Ехография/ КТ на коремни органи
- Рентгенография на бял дроб и сърце/ КТ на гръден кош
- КТ на малък таз (**при жени**)
- При необходимост:
- **КТ и/или сцинтиграфия на кости** - при болки по костите и/или повишена серумна активност на АФ
- **Коремна пункция и изследване на асцитна течност**
- **КТ на мозък** – при неврологични с-ми

Диагноза на ранния рак на стомаха

Включва:

- **Първа стъпка:** Фиброгастроскопия с биопсия/и или ендоскопска мукозна резекция
- **Втора стъпка:** При вземане на решение за радикално лечение – ендоскопско или хирургично - **хромоскопско и ендоскопско сонография** – за цялостна оценка на стомашната лигавица и дълбочина на инфилтрация в лигавицата и околни лимфни възли

Ендоскопска класификация на ранен рак:

Тип I: единично полипоидно надигане

Тип II: плоска форма

- тип II а: надигната лезия

- тип II b: плосък тип

- тип II c: вдлъбната форма

- II c+II а: вдлъбнат рак с надигнати немалигнени ръбове; II а+II c: вдлъбнат рак с надигнати малигнени ръбове

Тип III: единична ерозия или язва

СТАДИРАНЕ

Стадирането включва:

- Степен на разпространение на тумора в стената на стомаха
- Брой на въвличените от тумора лимфни възли. Лимфаденектомия на най-малко 15 лимфни възли!
- Допълнително хистологично степенуване
- Степен 1: добре диференциран тумор
- Степен 2: умерено диференциран тумор
- Степен 3: лошо диференциран тумор
- Степен 4: недиференциран тумор

TNM критерии за определяне на стадия на заболяването – класификация и стадийно групиране (AJCC/UICC, 1997)

T- категория (първичен тумор)

Tx – първичният тумор не може да бъде открит

T0 – липсват доказателства за тумор в резецирания участък

Tis – carcinoma in situ (интраепителен тумор)

T1 – обхваща lamina propria или субмукозата

- T1a - инфилтрация в lamina propria

- T1b - инвазия в субмукозата

T2 – обхваща muscularis propria или субсероза

- T2a - инфилтрация в muscularis propria

- **T2b - инфилтрация в субсерозата**

T3 - пенетрация в серозата (висцерален перитонеум)

T4 - инфилтрация в съседни структури/органи

Хистоморфологична класификация

T1/pT1 – обхващане на мукозата или субмукозата

T2 – Дълбока инвазия <1/2 от зоната

pT2 – Разпространение към серозата

T3 – Дълбока инвазия >1/2 от зоната

pT3 – Разпространение през серозата

T4/pT4 – Разпространение извън стомаха

p- патологоанатомичен (пост-хирургичен) стадий**N** – категория (метастазиране в лимфните възли)

Nx – лимфните възли не могат да бъдат оценени

N0 - липсват метастази в регионалните лимфни възли

N1- засегнати 1-6 регионални лимфни възли

N2 - засегнати 7-15 регионални лимфни възли

N3 - засегнати >15 регионални лимфни възли

N – коефициент: съотношение засегнати/ извадени лимфни възли

M – категория (далечни метастази)**Mx – не могат да бъдат оценени****M0 - липсват далечни метастази****M1 - далечни метастази вкл. лимфни****R** - категория

R0 - липсва резидуален тумор

R1- микроскопски резидуален тумор

R2 - макроскопски резидуален тумор

Стадии на стомашен рак

0: Tis N0 M0

IA: T1 N0 M0

IB: T1 N1 M0 / T2 N0 M0

II: T1 N2 M0 / T2 N1 M0 / T3 N0 M0

IIIA: T2 N2 M0 / T3 N1 M0 / T4 N0 M0

IIIB: T3 N2 M0

IV: T4 N1-2 M0 / всяко T N3 M0 / всяко T всяко N M1

ПОВЕДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ

· **Вземането на решение за лечение на болните с рак на стомаха става съвместно с гастроентеролог, хирург и онколог**

· **Стратегия:**

Локално разпространен стомашен рак

Локално разпространен стомашен рак (локорегионално заболяване,стадий I - IIIA), **резектабилен:**

· **Основно средство на избор – радикална хирургична резекция**

- Препоръчва се: лапароскопско стадиране или чрез ендоскопска ултрасонография преди радикална хирургична резекция

- Постоперативна оценка:

- R0 (напълно отстранен тумор) – с или без адювантна химиотерапия 5-FU/LCV лъчетерапия

- R1 (микроскопски резидуален тумор в резекционната линия) – лъчетерапия и 5-FU

- R2 (макроскопски резидуален тумор) – лъчетерапия и 5-FU или системна химиотерапия

- M1 (метастатично заболяване) – системна химиотерапия

Локално разпространен стомашен рак (стадий I - III), **нерезектабилен:**

- лъчетерапия и 5-FU или системна химиотерапия,

· **Оперативно лечение:**

- Пълна резекция на тумора и на отводящите му лимфни пътища с резекционна линия на 5 cm в нормална тъкан извън регионалната лимфаденектомия:

- **Субтотална гастректомия** (резекция на 85% от стомаха и горната част на дуоденума и оментума, без проксималната част на стомаха) - при дистален рак (тяло и антрум)

- **Тотална гастректомия** (с Roux-en-Y езофагојеюностомия и стомашна реконструкция) - при дифузен рак или в средната трета

- **Трансхиатална разширена гастректомия** - при проксимален карцином
- **Лимфаденектомия** на най-малко 15 лимфни възли!
- D1 лимфаденектомия (резекция на перигастралните или паракардиални лимфни възли)
- D2 разширена лимфаденектомия (резекция на 1-ви и 2-ри ешалон лимфни възли, вкл. около трункус целиакус, лява стомашна артерия, слезка, артерия хепатика)

· **Химиотерапия/лъчетерапия**

- Адювантна терапия – при напълно отстранен тумор (R0)
- Средство на избор при нерезизируем рак, вкл. като неoadювантна терапия или при непълна резекция (R1, R2)

Ранен стомашен рак

· **Средство на първи избор - ендоскопска радикална терапия:**

- **само при мукозен рак без инвазия в лимфните възли**
- според размера, дълбочината (ендоскопска сонография) и хистоморфологичната характеристика

Методи:

- **Ендоскопска мукозна резекция** (различни методи, приложение 3) – **основно средство на избор за ендоскопска терапия**

- **Тъканна деструкция**
- Нетермична лазерна фотодинамична терапия
- Термични методи – аргон-плазмена коагулация (APC) или електрокоагулация

Внимание! Не дава възможност за хистоморфологично изследване; приложение **само при болни с висок оперативен риск**

Индикации:

- Суперфициален стадий (тип 0 по Японската класификация)
- Дълбочина на инвазия (инфилтрация): мукозен или субмукозен рак (m1-m3, sm1)
- Субтип: най-подходящи са леко надигнатите или плоски лезии (II а и II б); внимание при полипоидния и язвен субтип I и III поради честа инвазия в субмукозата
- Повърхност – големина < 2 cm; тип II а и II б до 2 cm; II с до 1 cm
- Морфологична характеристика: добре диференцирани тумори - жлезиста високостепенна дисплазия / рак

Контраиндикации:

- интрамурално разпространение
- ранен рак на широка основа
- множествен ранен рак
- язвени форми; язвена фиброза с или без конвергиращи гънки
- недиференциран или лошо диференциран ранен стомашен рак
- ангажиране на лимфни възли

Относителни показания (разширени), според опита на ендоскописта и индивидуалната преценка:

- Добредиференциран аденокарцином; мукозен рак: <30 mm/d без язва или язвен цикатрикс; <20 mm/d с язва или язвен цикатрикс;
- Лошодиференциран тумор <10mm/d

· **Средство на втори избор – хирургична резекция на стомаха**

- при неуспех или противопоказания за ендоскопска терапия

Напреднал стомашен рак

(напреднало заболяване –стадий III B, IV или M1)

· **Химиотерапия/лъчетерапия**

- Стадий IV M0 - лъчетерапия и 5-FU или системна химиотерапия
- M1 метастатично заболяване – системна химиотерапия

Забележка: засягане на лимфни възли при T4 и всяко T с >15 лимфни възли са стадий IV на заболяването

· **Оперативно** (при злокачествени стриктури, кръвоизливи):

- Палиативна резекция или байпас

· **Ендоскопско:**

- ендоскопска дилатация с и без протезиране или лазерна деструкция, вкл. при обхващане на кардията и хранопровода

- перкутанна гастро- или йеюностомия - при кахексия, осигурява хранене

- ендоскопска хемостаза – при кървене

· **Общи грижи, обезболяване**

Необходимо допълнително лечение, свързано с гастректомията:

· **Синдром на лошо смилане:**

- Заместителна ензимна терапия – задължителна при тотална гастректомия, при поява на диария или други симптоми – след субтотална гастректомия

· **Витамин B12 дефицит** - 4-10 години след резекцията:

- Витамин B 12 100 µg IM /месечно, задължително при тотална гастректомия, при поява на макроцитоза – след субтотална гастректомия

· **Синдром на слепата бримка** – бактериален свърхрастеж и диария

- Лечение с антибиотици/химиотерапевтици

· **Дъмпинг и други постоперативни синдроми**

– Промяна в начина на хранене: чест прием на малки порции храна, диета, бедна на въглехидрати, антисеротонинови медикаменти, съответно друго лечение

ПРОСЛЕДЯВАНЕ

· Провежда се след радикална резекция или комбинирана терапия

· Включва:

- Рутинен **клиничен преглед**

- Рутинни **хематологични и биохимични** показатели – ОБ/албумин, билирубин, кръвна захар, креатинин, АСАТ, АЛТ, ГГТ, АФ, при нужда и други

- **СЕА** (при положителен първоначален резултат)

- **Рентгенография на гръден кош (бял дроб)**

- **Абдоминална ехография**

· Период на наблюдение:

- всеки 3 месеца през първите 2 години, след това

- всеки 6 месеца за 3 години, след това

- всяка година

· Ако не е проведена тотална гастректомия:

- **горна гастроинтестинална ендоскопия или контрастна рентгенография** е показана веднъж годишно всяка година

ЛИМФОМИ НА СТОМАХА

Включва основно ниско- или високомалигнени НХЛ от МАЛТ-тип

· **Диагноза, степен на малигненост и стадий на лимфома; разграничаване** от дисеминираните нодуларни лимфоми с вторична стомашночревна изява:

- **Езофагогастродуоденоскопия с биопсия** и **хистоморфологично** и **имунохистохимично** изследване, клетъчно-биологични характеристики

- **Ендоскопска сонография** - единствен образен метод за диференциране на отделните слоеве на стомашната стена и перигастралните тъкани

- **Абдоминална ехография**

- **КТ на торакс и корема**

- **Костномозъчна пункция**

- **Изследване на цервикални лимфни възли след екстирпация**

· **Лечение и поведение:**

- **Ерадикация на *Helicobacter pylori*:**

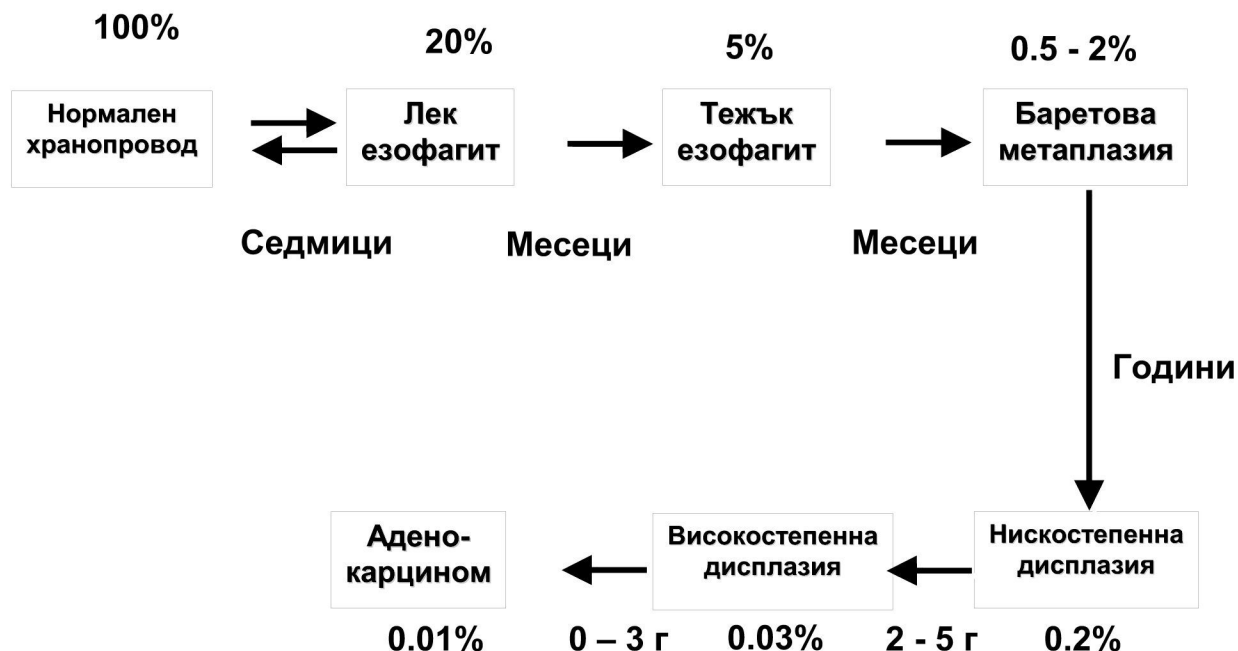
- Показания: **Нискомалигнен стомашен лимфом на МАЛТ в локализиран стадий на разитие**
- Контролни ендоскопски изследвания с биопсия на 1-ви, 3-ти, 6-ти и 12-ти месец: очаквано обратно развитие (ендоскопско и хистологично) за 1 до 3 месеца
- Неуспешно лечение – липса на обратно развитие след 6-тия, максимално след 12-тия месец
- **Хирургично лечение/радио- и химиотерапия, комбинирано лечение**
- Вземане на решение съвместно с хематолог, хирург, патолог и други при необходимост

СТОМАШНИ КАРЦИНОИДНИ ТУМОРИ (НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ)

Включва карциноид тип I, II или III; доброкачествени, смесени или злокачествени

- **Диагноза и определяне степен на разпространение:**
 - **Езофагогастродуоденоскопия с биопсия и хистоморфологично и имунохистохимично** изследване – доказване на невроендокринни гранули
 - **Ендоскопска сонография** - доказване на субмукозни тумори, дълбочина и инфильтрация на тумора и перигастрални метастази в лимфните възли
 - **Абдоминална ехография**
 - **Рентгенография на бял дроб и сърце**
 - **КТ/МРТ на корема и торака**
 - **Серумни нива на гастрин**- възможност за разграничаване на трите типа карциноиди; секретин-провокационен тест и други за ZE синдром
- **Лечение и поведение:**
 - Вземане на решение съвместно с хирург, патолог и други при необходимост
 - **Тип I и II стомашен карциноид** – според големината и броя на туморите
 - Ендоскопско отстраняване при големина < 1cm и брой < 5
 - Антректомия – за отстраняване на хипергастринемията; при операбилни болни с множествени и големи тумори, комбинирана с локална ексцизия на по-големите карциноиди
 - Октреотид
 - **Спорадичен стомашен карциноид в ранен стадий**
 - Тотална/парциална гастректомия с дисекция на лимфни възли

Възможна еволюция на ГЕРБ към аденокарцином



+ Генетични промени + фактори от околната среда