

СКРИНИНГ РАКА ЖЕЛУДКА

г. Краснодар

А.В. Янкин

«Наиболее перспективным является использование серологических маркеров для выделения групп населения с высоким риском развития рака желудка и наблюдение за данной группой с использованием современных диагностических возможностей.»

Рак желудка (РЖ) является одной из ведущих и нерешенных глобальных проблем человечества. Ежегодно в мире диагностируется до 800000 новых случаев заболевания. Аденокарцинома желудка остается на втором месте среди онкологических заболеваний, приводящих к летальному исходу, уступая лишь раку легкого [3,10]. В США регистрируется до 25 тыс. новых случаев ежегодно, причем 40% больных из числа впервые выявленных умирает [3].

В России в 2007 г. зарегистрирован 41941 новый больной раком желудка. Как среди мужского, так и среди женского населения России РЖ занимает второе место в структуре смертности населения от злокачественных новообразований (рис. 1)[1].

С 80-х годов отмечается постепенное снижение заболеваемости [3, 4]. Причина этому – изменение стиля питания и качества потребляемых продуктов, а также широкое внедрение в 70-х годах прошлого века гастроскопии, значительно улучшившей диагностику РЖ и предраковых заболеваний, что кардинально изменило структуру заболеваемости и позволило понять этапность развития рака.

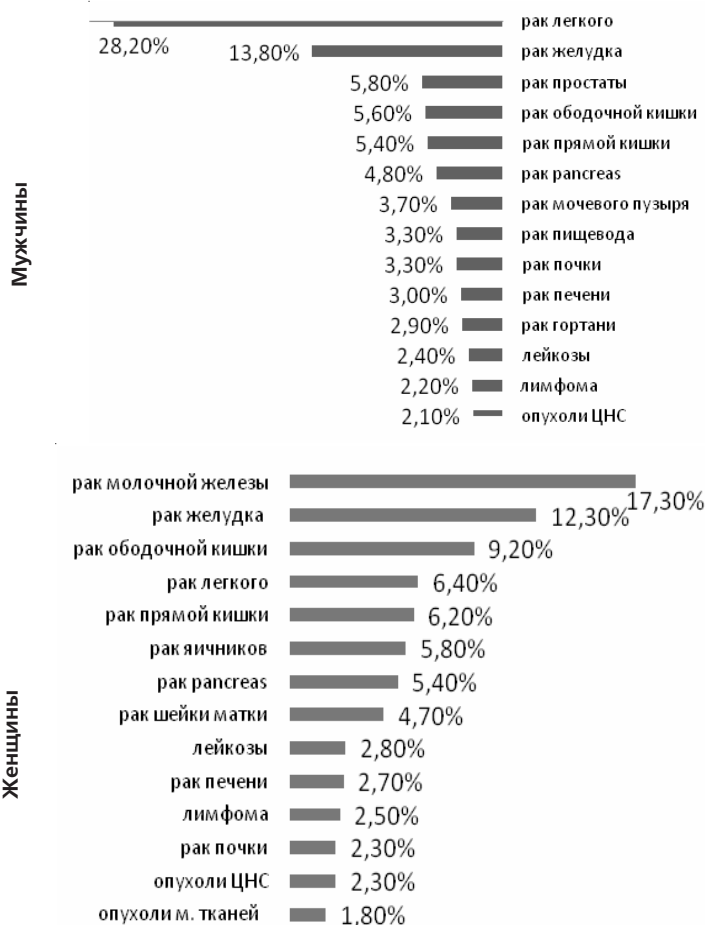


Рис.1. Структура смертности населения России от злокачественных новообразований в 2007 г. [1]

После открытия в 1982 г. Marshall and Warren *Helicobacter pylori* и признания его в последующем ведущим этиологическим фактором в развитии гастрита в 1994 г. Международным агентством по изучению рака (IARC) *Helicobacter pylori* был отнесен к канцерогенам первого порядка – явный канцероген. Проведенные исследования показали, что риск возникновения РЖ у инфицированных больных в 2-4 раза выше, чем у неинфицированных [14, 29, 32], т.е. *H.pylori* имеет безусловную связь с возникновением РЖ [20]. Эта связь опосредована развитием *H.pylori* ассоциированного хронического атрофического гастрита, играющего ведущую роль в патогенетической цепи: НОРМА → ПОВЕРХНОСТНЫЙ ГАСТРИТ → АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ → КИШЕЧНАЯ МЕТАПЛАЗИЯ → ДИСПЛАЗИЯ → **РАК ЖЕЛУДКА** [6, 28, 29].

Продолжительность этапов развития РЖ достаточно велика и составляет 10-25 лет, но при появлении дисплазии высокой степени риск развития рака повышается до 96% и здесь фактор времени приобретает совершенно иное значение, счет идет не на годы, а на месяцы, (дисплазия высокой степени может перейти в рак уже через 3мес.) (рис. 2) [6, 28]. Поэтому при обнаружении дисплазии высокой степени повторную биопсию необходимо выполнять через 3 мес. и ставить вопрос об эндоскопической мукоэктомии. В то же время, несмотря на разработку новых методов диагностики и лечения РЖ, более 50% опухолей диагностируется в 3-4 стадии, а 5-летняя выживаемость в США и странах Западной Европы не превышает 5-15% [14]. Единственной формой злокачественной опухоли желудка, дающей возможность добиться стопроцентного излечения, является ранний РЖ.

Итак, очевидно, для того чтобы снизить смертность от РЖ, помимо разработки новых схем и подходов в лечении, необходимо выявление ранних форм заболевания. Учитывая бессимптомный характер течения раннего РЖ, единственным инструментом его выявления является скрининг здорового населения. Стратегия популяционного скрининга рака желудка (СРЖ) существует лишь в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, где заболеваемость превышает 40 на 100000 населения. Для изучения скрининга рака желудка создана специальная международная, мультидисциплинарная экспертная груп-

па (APWGGS), включающая специалистов из 8 стран: Япония, Корея, Китай, Малайзия, Филиппины, Сингапур, Тайвань, Таиланд. Целью данной группы является изучение эпидемиологии, скрининга и профилактики РЖ [30]. Хотя рандомизированные контролируемые исследования считаются наиболее достоверными, к сожалению, на данный момент не опубликовано результатов ни одного рандомизированного исследования, оценивающего СРЖ. Поэтому эффективность различных программ скрининга оценивается с помощью других эмпирических эпидемиологических исследований – проспективных (когортных) и ретроспективных (методом «случай-контроль»).

На основании данных эпидемиологических исследований и данных APWGGS оптимальным возрастом начала скрининга рака желудка является 40-45 лет.

Говоря о методах скрининга, необходимо отметить, что на сегодняшний день активно используются либо проходят апробацию следующие инструменты СРЖ:

1. Фотофлюорография с двойным контрастированием;
2. Эндоскопия;
3. Определение сывороточного пепсиногена 1.

Фотофлюорография с двойным контрастированием

В Японии – стране с самой высокой в мире заболеваемостью РЖ 114,7 на 100 тыс. населения – удалось добиться 50% 5-летней выживаемости, причем за счет выявления и успешного лечения раннего РЖ [24]. В этой стране с 1983 г. существует государственная программа СРЖ, что дало возможность добиться столь впечатляющих результатов.

В 1960 г. в префектуре *Miayagi* был начат скрининг рака желудка с помощью ежегодной фотофлюорографии с двойным контрастированием (барий и воздух) [27]. Методика исследования заключается в следующем: начальное («непрямое исследование») состоит из 8 мелкокадровых рентгенограмм желудка методом двойного контрастирования; при выявлении каких-либо изменений выполняется более детальное обследование («прямое исследование»), состоящее из 11 последовательных рентгенограмм, при выявлении подозрительных на рак участков слизистой оболочки выполняется гастроскопия с

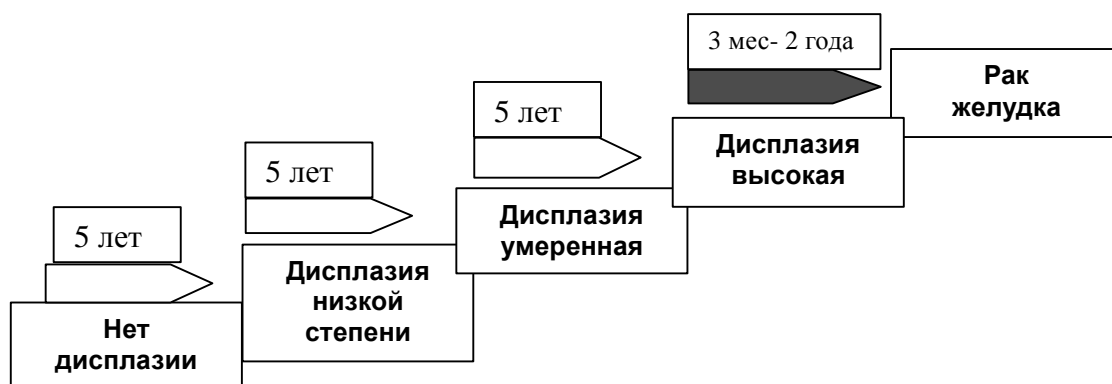


Рис.2. Временные характеристики морфологической прогрессии дисплазии слизистой оболочки желудка [6].

Таблица 1.

Показатели эффективности скрининга РЖ методом фотофлюорографии с двойным контрастированием

Автор исследования	Чувствительность метода(%)	Специфичность(%)	Предсказывающая способность теста (ПСТ)(%)
Murakami et al., 1989	88,50	92,00	1,4
Sugahara N. et al., 1991	70,4	90,1	1,6
Fukao A. et al., 1992	69,3	88,8	2
Ishida T. et al., 1994	84,1	81,3	0,78
Hattori M. et al., 1998	68,6	?	?
Abe S. et al., 2000	56,8	90,7	2

биопсией. В 1983 г. данный метод был полностью интегрирован в национальную систему здравоохранения. Популяция, включенная в программу, состояла из лиц старше 40 лет. К 2004 году 4,4 миллиона жителей участвовало в скрининге, что составило 13% от всех жителей старше 40 лет. В результате с 1980 и по 2004 г. смертность удалось снизить почти в 2 раза – с 69,9 до 34,4 на 100000 населения. Число выявленных случаев РЖ составило 6248, причем у 66,7% больных были диагностированы ранние формы заболевания. Чувствительность и специфичность метода фотофлюорографии с двойным контрастированием составила 89% и 92% соответственно [13, 17, 23].

На сегодняшний день опубликовано 4 когортных и 5 ретроспективных (методом «случай-контроль») исследования фотофлюорографического СРЖ [5]. Большинство работ продемонстрировало снижение смертности от РЖ на 40-60%. Tsubono с соавторами (1999) провел мета-анализ выше перечисленных исследований и подтвердил снижение смертности от РЖ в группе скрининга на 49% [26]. Чувствительность колебалась в пределах 60-80%, специфичность 80-90% (табл. 1)[5].

Хотя выживаемость не является критерием скрининга, в проведенном мета-анализе 5-летний показатель у больных, выявленных в результате скрининга, составила 74-80%, а у выявленных в результате обращаемости – 45-56%, что говорит об эффективности скрининга в выявлении ранних форм РЖ. Согласно данным Японской груп-

пы по изучению скрининга РЖ фотофлюорография остается единственным рекомендуемым методом популяционного СРЖ [5].

Несмотря на столь впечатляющие результаты, в Европе и США массовый скрининг РЖ не проводится. Причина тому, прежде всего, низкая заболеваемость и высокая стоимость подобных исследований. Чаще используются индивидуальные программы и программы скрининга групп риска. В России, на базе МОНИКИ, в течение 20 лет проводился рентгенологический скрининг РЖ в специально отобранной группе риска. За это время обследовано 45000 пациентов, выявлено 880 (1,96%) случаев РЖ, из них у 180 (20,1%) больных заболевание диагностировано на ранних стадиях [2, 21]. При анализе данной работы бросается в глаза высокая выявляемость РЖ – 1,96%, по сравнению с популяционным скринингом, проводимым в Японии, где данный показатель не превышает 0,2%. Однако доля ранних раков почти в 3 раза меньше в программе скрининга группы риска (20,1% по сравнению с 66,7% при популяционном скрининге), поэтому здесь вряд ли можно будет говорить о кардинальном снижении смертности и влиянии скрининга на естественную историю развития РЖ.

Эндоскопия

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) является единственным методом, дающим возможность подтвердить

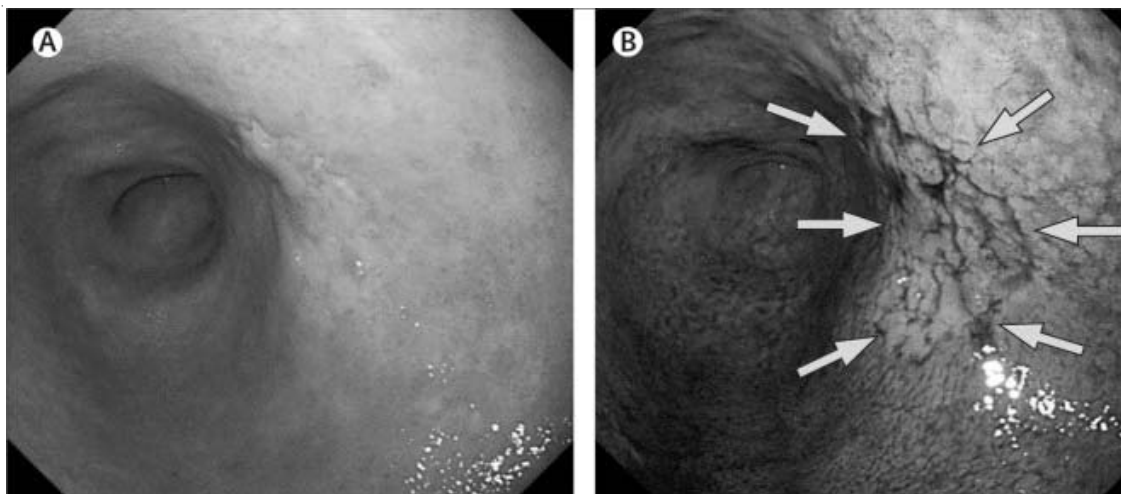


Рис. 3. Ранний рак желудка, выявленный при хромогастроскопии с высоким разрешением

Таблица 2.

Стоимость и выявляемость РЖ при гастроскопии и флюорографии [25]

	Вид исследования	Годы		
		2002	2003	2004
Исследуемые	Флюорография	28332	20058	19011
	Гастроскопия	-	8118	11679
Частота выявления(%)	Флюорография	0,33	0,31	0,32
	Гастроскопия	-	0,81	0,87
Частота выявления раннего РЖ(%)	Флюорография	40,8	56,5	63,9
	Гастроскопия	-	74,2	75,5
Стоимость (Иены)	Флюорография	5113000	4365000	4177000
	Гастроскопия	-	1683000	1608000

или опровергнуть наличие РЖ у пациента. С помощью хромогастроскопии (рис. 3) с высоким разрешением удастся выявить ранние формы заболевания и путем мукозэктомии добиться полного излечения, т. е. прекратить естественную историю развития столь агрессивного рака.

В Японии хромогастроскопия с высоким разрешением является стандартом при индивидуальном скрининге населения. Работы по внедрению ЭФГДС для скрининга РЖ ведутся как в Японии, так и в Корее. С 1999 г. Министерством здравоохранения Республики Корея начат эндоскопический скрининг РЖ. В программу включено население старше 40 лет. Интервал обследования составляет 2 года [33]. Исследования, проводимые в Корее и Японии, демонстрируют высокую эффективность данного метода в выявлении ранних раков.

Tashiro A. с соавторами (2006) провел сравнительный анализ эффективности различных методов скрининга для выявления раннего рака, а также сравнил экономические затраты на рентгенологический и эндоскопический методы скрининга [25]. При ЭФГДС ранний РЖ был выявлен в 0,87% случаев, что превышало в 2,7 раза количество выявленных ранних форм при флюорографии (табл. 2). Затраты на выявление одного больного были в разы ниже при эндоскопическом скрининге, по сравнению с рентгенологическим. Однако камнем преткновения адаптации ЭФГДС для всей популяции являются сложность исследования, требующая высокой квалификации врачей-эндоскопистов. Даже в Японии, где выявляемость раннего РЖ лучшая в мире, уровень «пропущенных» случаев оценивается в 19% [9].

Несмотря на все преимущества гастроскопии в качестве инструмента скрининга, нет ни одной публикации, демонстрирующей снижение смертности в исследуемой популяции, а также не ясны чувствительность и специфичность ЭФГДС при скрининге РЖ. Единственное когортное исследование, посвященное эндоскопическому СРЖ, проводилось в Китае в провинции Линку. С 1989 по 1999 гг. эзофагогастродуоденоскопия выполнялась 4394 жителям провинции. Заболеваемость и смертность прослежена до 2000 г. За этот период выявлено 85 (1,9%) случаев РЖ, из них у 29 (34,1%) исследованных выявлены ранние формы. В то же время снижения риска смертно-

сти у когорты, подвергшейся скринингу, отмечено не было [22]. Чувствительность гастроскопии на уровне 77-84% продемонстрирована всего лишь в двух исследованиях, без оценки специфичности метода [9, 19].

Таким образом, объективно высказаться об эффективности и целесообразности эндоскопического скрининга рака желудка не представляется возможным. Актуальным является использование хромогастроскопии в программах индивидуального скрининга, а также в качестве скринингового инструмента в заранее определенных группах риска развития РЖ. Решающим фактором для отбора соответствующих групп пациентов может быть неэндоскопическая скрининговая диагностика атрофического гастрита.

Определение сывороточного Пепсиногена 1

Учитывая патогенетическую связь атрофического гастрита и РЖ, логичным является скрининг с использованием биохимических маркеров атрофического гастрита. В связи с этим, за последние 20 лет была проведена большая работа по разработке таких биомаркеров. В настоящее время установлена высокая корреляция гистологически подтвержденного атрофического гастрита с уровнем Пепсиногена 1 (ПГ1) в сыровотке крови и соотношением между концентрацией ПГ1 и ПГ2. Чувствительность и специфичность этого метода в выявлении атрофического гастрита составляет 93% и 88% соответственно [15, 16]. С 1990 года в Японии сывороточный ПГ как маркер атрофического гастрита в тестовом режиме включен в программы СРЖ [12]. Результаты показали высокую эффективность этого теста в выявлении раннего рака. При исследовании 4876 здоровых лиц у 911 установлены серологические признаки атрофического гастрита, после ЭФГДС рак подтвержден у 18 исследованных. Совокупная частота обнаружения РЖ составила 2,76% [8,15]. На основании обследования популяции в 300000 человек уровень чувствительности и специфичности в выявлении РЖ составил 77 и 74% соответственно (при ПГ1 менее 70 мкг/л, отношение ПГ1/ПГ2 менее 3), что для непрямого метода диагностики является очень хорошим показателем [11]. Однако необходимо отметить,

Таблица 3.

Риск развития рака желудка в зависимости от показателей сывороточного ПГ1 и антител *H. Pylori* [31]

Группа пациентов	Тест на ПГ1	Тест на <i>H. Pylori</i>	Кол-во выявленных РЖ в год	Риск развития рака (ДИ-95%)
A	-	-	0,04%	1,1
B	-	+	0,06%	1,1(0,4-3,4)
C	+	+	0,35%	6,0(2,4-14,5)
D	+	-	0,60%	8,2(3,2-21,5)

что данный подход приемлем только для дистальных РЖ, возникающих на фоне атрофического гастрита. При кардиоэзофагеальном раке атрофический гастрит не является обязательным атрибутом и, соответственно, эффективность скрининга методом определения сывороточного ПГ1 будет очень низкой.

Учитывая ведущую роль *H. pylori* в развитии атрофического гастрита и последующей трансформации его в РЖ, Watabe с соавторами (2005) у 9293 индивидуумов изучил диагностическую ценность комбинации уровня сывороточного пепсиногена 1 и антител к *H. pylori*. [31]. После определения данной комбинации серологических маркеров ежегодно в течение 5 лет всем исследуемым выполнялась гастроскопия. В зависимости от теста на ПГ1 (есть гастрит или нет) и уровня антител к *H. pylori* (положительный или отрицательный тест) вся когорта была стратифицирована на 4 группы (табл. 3). Результаты исследования показали, что у пациентов с атрофическим гастритом риск развития РЖ в 6-8 раз выше по сравнению с индивидуумами без проявлений атрофического гастрита. Причем в группах с отрицательным тестом на ПГ1 (нет атрофического гастрита) риск развития РЖ был одинаков вне зависимости от результатов теста на *H. Pylori* (положительный или отрицательный). В этой работе Watabe с соавторами продемонстрировал, что с помощью серологического скрининга ПГ1 и антител *H. pylori* возможно выделить группу людей, составляющую примерно 22%, с 70% риском развития РЖ в течение последующих 5 лет. Ежегодная заболеваемость в этой группе составила 0,5%. Обязательным условием данной программы скрининга является возможность ежегодного эндоскопического исследования и мукозэктомии ранних форм рака, что позволяет

выявлять раки, локализованные в пределах слизистой оболочки и подслизистого слоя, и добиться практически полного излечения.

В последующем Oishi с соавторами подтвердил данные Watabe, продемонстрировав хорошие предиктивные свойства сывороточного ПГ1 в предсказании развития РЖ. У людей с положительным сывороточным пепсиногеновым тестом (ПГ1 менее 70 мкг/л, отношение ПГ1/ПГ2 менее 3) риск развития РЖ в течение последующих 14 лет увеличивается в 4 раза, по сравнению с серонегативной популяцией [18].

Таким образом, сывороточный пепсиноген 1 является хорошими предиктивным маркером развития рака желудка. Использование данного маркера целесообразно в определении групп риска развития дистального рака желудка среди здоровых, с последующей концентрацией современных диагностических и лечебных средств именно на этой части популяции для достижения максимального эффекта от скрининга.

Заключение

- В заключении необходимо констатировать факт, что доказательств эффективности скрининга рака желудка, основанных на контролируемых исследованиях, нет.

- Из-за сложности и дороговизны скрининг рака желудка проводится лишь в странах с высокой заболеваемостью.

- Наиболее перспективным является использование серологических маркеров для выделения групп населения с высоким риском развития рака желудка и наблюдение за данной группой с использованием современных диагностических возможностей.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 2009. – т.20, №3 (прил. 1). – С.120-134.
2. Портной Л.М., Статник Г.А. Нужна ли современная диагностика рака желудка? // Медицинская визуализация. – 2001. – №3. – С.23-34
3. Allum W.H., Powell D.J., McConkey C.C. et al. Gastric cancer: a 25 year review // Brit. J. Surg. – 1989. – Vol.76. – P.535-540.
4. Blot W.J., Devesa S.S., Kneller R.W., Fraumeni J.F. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia // JAMA. – 1999. – Vol.265. – P.1287.
5. Chisato H., Daisuke S. The Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.38(4). – P.259-267.
6. Choi M.G., Lee J.H., Park K.J., Yang H.K., Park J.G., Lee K.U. et al. Chronological changes of clinicopathologic features in gastric cancer // J. Korean. Surg. Soc. – 1999. – Vol.57. – P.514-522.
7. Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of gastric cancer // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.12. – P.354-362.
8. Hattori Y., Tashiro H., Kawamoto T. et al. Sensitivity and specificity of mass screening for gastric cancer using the measurement of serum pepsinogens // Jpn. J. Cancer Res. – 1995. – Vol.86. – P.1210-1215.

9. Hosokawa O, Hattori M, Takeda T, Watanabe K, Fujita M. Accuracy of endoscopy in detecting gastric cancer // J. Gastroenterol. Mass. Surv. – 2004. – Vol.42. – P.33-39 (in Japanese).
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007 // CA Cancer J. Clin. – 2007. – Vol.57. – P.43-66.
11. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T. et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations // Gut. – 1999. – Vol.44. – P.693-697.
12. Kodoi A, Yoshibara M, Sumi i K. et al. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer // J. Gastroenterol. – 1995. – Vol.30. – P.452-460.
13. Kunisaki C, Isbino J, Nakajima S. et al. Outcomes of mass screening for gastric carcinoma // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – Vol.13. – P.221-228.
14. Martin S Karpeh, David P Kelsen, Joel E Tepper. Cancer of the Stomach Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7th Edition Published by Lippincott Williams & Wilkins, Copyright. – 2005.
15. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method // Gastric Cancer. – 2006. – Vol.9. – P.245-253.
16. Mukoubayashi C, Yanaoka K, Obata H. et al. Serum pepsinogen and gastric cancer screening // Intern. Med. – 2007. – Vol.46. – P.261-266.
17. Murakami R, Tsukuma H, Ubukata T, Nakanishi K, Fujimoto I, Kawashima T. et al. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan // Cancer. – 1990. – Vol.65. – P.1255-1260.
18. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M. et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer // Amer. J. Epidemiol. – 2006. – Vol.163. – P.629-637.
19. Otsuji M, Kouno Y, Otsuji A, Tokushige J, Shimotatara K, Arimura K. et al. Assessment of small diameter panendoscopy for diagnosis of gastric cancer: comparative study with follow-up survey date // Stomach and Intestine. – 1989. – Vol.24. – P.1291-1297.
20. Parsonnet J, Friedman G.D., Vandersteen D.P. et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol.325. – P.1127.
21. Portnoi L.M., Kazantseva I.A., Isakov V.A. et al. Gastric cancer screening in selected population of Moscow region: retrospective evaluation // Europ. Radiol. – 1999. – Vol. 9, №4. – P.701-705.
22. Riecken B, Pfeiffer R, Ma J.L., Jin M.L., Li J.Y., Liu W.D. et al. No impact of repeated endoscopic screens on gastric cancer mortality in a prospectively followed Chinese population at high risk // Prev. Med. – 2002. – Vol.34. – P.22-28.
23. Statistics and Information Department, Ministry of Health, Labour and Welfare // Report on the health services for the elderly. – 2002.
24. Tajima K, Kuroishi T, Oshima A, eds. Cancer mortality and morbidity statistics: Japan and the world 2004. Tokyo: Japan Scientific Societies Press, 2004. Japanese cancer association Gann monograph on cancer research no.
25. Tashiro A, Sano M, Kinameri K, Fujita K, Takeuchi Y. Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.12(30) . – P.4873-4874.
26. Tsubono Y, Hisamichi S. Case-control studies of screening for gastric cancer in Japan // J. Gastroenterol Mass. Surv. – 1999. – Vol.37. – P.182-185.
27. Tsubono Y, Hisamichi S. Screening for gastric cancer in Japan // Gastric. Cancer. – 2000. – Vol.3. – P.9-18.
28. Tsukuma H, Oshima A, Nakabara H, Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study // Gut. – 2000. – Vol.47. – P.618-621.
29. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S. et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.345. – P.784-789.
30. Wai K. Leung, Ming-shiang Wu, Yasuo Kakugawa. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice // Lancet. Oncol. – 2008. – Vol.9. – P.279-287.
31. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T. et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study // Gut. – 2005. – Vol.54. – P.764-768.
32. Yamagata H, Kiyohara Y, Aoyagi K. et al. Impact of Helicobacter pylori infection on gastric cancer incidence in a general Japanese population // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol.1962-1968.
33. Young Min Kwon, Hyung Taek. Lim Factors associated with use of gastric cancer screening services in KoreaWorld // J. Gastroenterol. – 2009, August 7. – Vol.15(29) . – P.3653-3659.