

DOI: 10.29296/25877305-2018-02-11

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ

Е. Сарычева², доктор медицинских наук, профессор,
М. Денисов¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Гильд¹,
А. Якушин¹

¹Новосибирский национальный исследовательский университет

²Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей – филиал

Российской медицинской академии
непрерывного профессионального образования

E-mail: mi.den@mail.ru

Анализ приведенных клинических наблюдений с данными морфологического и эндоскопического обследования позволяет рекомендовать усиленное наблюдение детей из группы риска по развитию онкологической патологии.

Ключевые слова: педиатрия, онкология, дети, подростки, рак желудка, аденокарцинома.

Для цитирования: Сарычева Е., Денисов М., Гильд Е. и др. Трудности диагностики рака желудка у детей // Врач. – 2018; 29 (2): 45–48.
DOI: 10.29296/25877305-2018-02-11

Онкологические заболевания традиционно считаются прерогативой пожилого возраста. Несмотря на то, что общая заболеваемость опухолевой патологией в Российской Федерации увеличивается, статистические данные указывают на снижение уровня злокачественных новообразований (ЗНО) желудка [1]. Среди детского населения страны за последние 5 лет зафиксировано 39 случаев заболевания раком желудка в возрастной группе от 15 до 19 лет, причем 41% из них зафиксированы в 2016 г. Описаны случаи ЗНО желудка у пациентов от 10 до 14 (n=4) и детей до 4 лет (n=2) [1].

Основными вариантами первичной онкопатологии желудка являются аденокарцинома, а также лимфома желудка, которая может наблюдаться в 5% случаев [2]. Аденокарцинома – очень агрессивная опухоль, чаще она локализуется в теле желудка; морфологический тип – преимущественно перстневидноклеточная. Она отличается диффузным ростом, низкой дифференцировкой и быстрым метастазированием [3]. Прогноз в детском и подростковом возрасте крайне неблагоприятен: медиана выживаемости составляет 5–6 мес, средняя выживаемость – всего 7,5 мес [4]. Подобная ситуация связана не только с низкой онкологической настороженностью педиатров, но и ранним метастазированием, низкой эффективностью лучевой и химиотерапии, рецидивами после хирургического лечения [5]. У лиц в возрасте до 19 лет из-за особой морфологии новообразований нет возможности применять таргетную терапию, которая разработана для HER2-положительных аденокарцином желудка. Кроме того, у детей и подростков преобладает низкая экспрессия СОХ-2, что снижает защитную функцию слизи-

стой оболочки и повышает кислотность, при этом выявляется высокая экспрессия TFF1, что отличает молекулярную картину от таковой у взрослых, и может быть компенсаторным явлением при эрозивно-язвенном поражении эпителия [6–8].

Известно, что развитие опухолей желудка у взрослых обусловлено многофакторным взаимодействием. В первую очередь, это особенности образа жизни (злоупотребление некачественным алкоголем, курение, рацион питания с высоким уровнем соли и низким содержанием пищевых волокон, потребление антибиотических и нитрозосоединений с пищей и др.). Во-вторых, это инфекционные факторы, такие как вирус Эпштейна–Барр, *Helicobacter pylori* [6], особенно vacAs1-, vacAm1- и sagA-положительные генотипы, в сочетании с полиморфизмами *IL-1B-511 T/T* и *IL-1B-511 T/C* [9]. У людей с группой крови А (II) также повышен риск развития аденокарциномы [4].

Роль этих агентов у детей и подростков не исследована, хотя во многих случаях у подростков 15–19 лет указанные факторы можно рассматривать как предрасполагающие. Тем не менее на первый план выходит наследственная предрасположенность. Так, наследственный диффузный рак желудка, аутомомно-доминантная мутация в гене, кодирующем эпителиальный кадгерин (*CDH1*), идентифицируется примерно в 40% случаев при наличии в анамнезе семейного рака желудка [10, 11].

Клиническая картина опухолевого процесса в желудке при дебюте заболевания весьма неспецифична, маскируется под традиционные формы патологии. У пациентов снижается аппетит, их беспокоят диспепсические явления, боли неустойчивого характера, возникающие ситуационно. Ярким и порой внезапным признаком аденокарциномы являются симптомы желудочного кровотечения – гематемизация (рвота с кровью) и мелена. Общий анализ крови позволяет выявить железодефицитную анемию, в биохимическом анализе отмечается снижение уровня общего белка. Необходимо помнить о таком весьма тревожном синдроме, как стремительная потеря массы тела при отсутствии смены пищевых предпочтений. Окончательная верификация диагноза происходит на основании гастроскопии с прицельной биопсией и получения гистологического заключения [5, 12, 13].

Кишечная метаплазия – один из вариантов предракового состояния желудка. Установить ее в детском возрасте крайне сложно, так как отсутствует специфическая клиническая картина, а симптоматика болезни соответствует типичному течению гастродуоденита. Приводимое клиническое наблюдение демонстрирует необходимость настороженности врачей при осложненном течении патологии гастродуоденальной зоны.

Пациентка М., 12 лет, в течение 9 лет страдала атопической бронхиальной астмой с периодическими бронхообструктивными приступами, провоцируемыми шерстью домашних животных (кошка, собака). Проводилась базисная терапия ингаляционными гормональными препаратами в соответствии с национальными рекомендациями. Наследственный анамнез отягощен по аллергическим заболеваниям (у матери – атопический дерматит, у отца – поллиноз), при этом отсутствуют указания на онкологическую патологию у ближайших родственников.

В последний месяц беспокоят постоянные боли в животе, неприятный запах изо рта, чувство нехватки воздуха в ночное время («вздохи»). Из анамнеза из-

вестно, что в последние 2 года периодически наблюдался болевой абдоминальный синдром, чаще после приема некоторых видов пищи (кисломолочные продукты, помидоры, кетчуп и др.) или погрешностей в режиме питания.

В связи с очередным приступом бронхообструкции госпитализирована в стационар. При объективном осмотре выявлены одышка, сухие свистящие хрипы в дистальных отделах легких, обложенность и отечность языка с отпечатками коренных зубов на боковой поверхности, крайне неприятный запах изо рта, мелкоочечная гиперемия задней стенки глотки, пальпаторная болезненность в области верхней трети эпигастрия. По настоянию лечащего врача проведено эндоскопическое обследование. При фиброэзофагогастродуоденоскопическом (ФЭГДС) обследовании выявлены недостаточность кардии без признаков эзофагита, распространенный воспалительный процесс в области тела желудка, 2 дефекта слизистой оболочки, покрытых фибрином, на отечном основании, в области передней и задней стенки антрального отдела желудка, диаметром около 0,5 см. Проведена биопсия пораженного участка слизистой оболочки антрального отдела желудка.

Клинико-эндоскопически у больной диагностирована язвенная болезнь желудка. Совершенно иная картина выявлена при морфологическом исследовании биопсийного материала. Так, визуализирован выраженный атрофический антральный гастрит с формированием лимфоидного фолликула, обнаружена очаговая кишечная метаплазия желудочной железы.

Данная клиническая ситуация демонстрирует, что возникновение метапластического процесса возможно в детском возрасте. Фактором дебюта кишечной метаплазии, с нашей точки зрения, является длительное, очевидно бесконтрольное использование ингаляционных топических гормональных средств. На это указывает наличие эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки. Возможно, ребенок неверно выполнял указания при проведении ингаляции, вследствие чего определенная часть препарата длительное время попадала в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), вызывая патологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

По нашему мнению, несмотря на отрицательный наследственный анамнез, риск рака желудка у данной пациентки высок. Онкологическая настороженность педиатров в данном случае оказалась недостаточной, учитывая длительный и бесконтрольный характер течения бронхиальной астмы. Требуется профилактические меры: формирование гипоаллергенного быта и нутритивная поддержка, контроль за течением бронхиальной астмы, т.е. индивидуальный подбор контролирующей болезни препаратов, обучение пользованию ингалятором и исключение бесконтрольного использования лекарственных средств.

Генез метапластических изменений у детей в настоящее время изучен недостаточно, невозможно точно указать причину подобных нарушений и назначить дальнейшее патогенетическое течение. Тем не менее известно, что кишечная метаплазия является «первым шагом» к возникновению онкологической патологии ЖКТ.

Проиллюстрируем сказанное примером.

Пациентка О., 17 лет, воспитывается в неполной семье, обучается в профильном колледже. В октябре

2016 г. впервые поступила в стационар с жалобами на снижение аппетита, упорную тошноту, периодическую рвоту пищей с примесью алой крови, интенсивные боли в эпигастрии, изменения характера стула по типу мелены.

Ранее наблюдалась амбулаторно, был диагностирован хронический гастродуоденит (первичное эндоскопическое исследование не проводилось), назначались антисекреторные препараты. В течение нескольких месяцев девочка на фоне приема лекарств чувствовала себя хорошо. Однако осенью 2016 г. состояние резко ухудшилось: появились ежедневные интенсивные болевые приступы в животе, ночные боли, рвота, изменения характера стула (жидкий с примесью черных прожилок). Была госпитализирована.

Ранний анамнез неизвестен; в детстве не привита ни от одной из инфекций (отказ родственников), аллергологический анамнез неотягощен. Наследственный анамнез: мать ребенка умерла в возрасте 38 лет от рака желудка, дед по линии матери умер в 36 лет из-за рака желудка.

В момент поступления самочувствие в целом не страдает. Показатели физического развития: масса тела — 37 кг (менее 3-го перцентеля), рост — 140 см (90–97-й перцентиль), белково-энергетическая недостаточность II степени. Кожные покровы выражено бледные, чистые, «тени» под глазами, периферические лимфатические узлы ни в одной из групп не пальпируются. Дыхание везикулярное, хрипов нет; частота дыхания 19 в минуту, тоны сердца ясные, ритмичные, незначительный систолический шум на верхушке и в точке Боткина, частота сердечных сокращений — 84 в минуту. Живот доступен пальпации во всех отделах, интенсивная болезненность в эпигастриальной и окологупковой областях. Мышечный дефанс незначительный. Печень пальпируется вдоль края правой реберной дуги. Со слов пациентки, дефекация не чаще 1 раза в день.

Результаты обследования. Общий анализ крови: Hb — 100 г/л, эр. — $3,89 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель — 0,77 (гипохромия), л. — $6,2 \cdot 10^9/л$, тр. — $312 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 18 мм/ч. Общий анализ мочи: без патологических отклонений. Анализ кала на скрытую кровь положительный.

Оперативно проведена ФЭГДС: пищевод не изменен, просвет свободно проходим, в области кардии, которая смыкается удовлетворительно, выявлена выраженная гиперемия, отечность слизистой оболочки пищевода до $1/2$ длины органа, желудок натощак содержит большое количество слизи. В субкардиальном отделе на слизистой оболочке массивные наложения фибрина, поверхность бугристая, отечная, выраженная контактная кровоточивость, определяется гигантская язва диаметром >5 см. Дистальные отделы желудка и двенадцатиперстной кишки без значимых патологических отклонений.

Назначены противоязвенное лечебное питание, ингибиторы протонной помпы (квamatел), кларитромицин, амоксициллин в терапевтической возрастной дозировке. В ходе лечения значимого улучшения состояния не наступило.

Через 2 нед лечения (26.10.2016) проведена ФЭГДС с целью контроля эндоскопической картины. Прежние изменения со стороны слизистой оболочки пище-

вода без значимой динамики, содержимое желудка пенистое, слизистое, наличие алой крови в большом количестве. В области субкардии с переходом на кардиальный отдел сохраняются выраженные фибриновые наложения на бугристой, не имеющей желудочной структуры слизистой оболочке. Отчетливо визуализируется патологическое образование диаметром 5–6 см с выраженной контактной кровоточивостью поверхности и язвенным дефектом (рис. 1). При пальпации эндоскопом стенка желудка ригидная, визуально плотная, перистальтика сохранена. Дистальные отделы желудка не изменены. В 5 типичных точках взят биопсийный материал.

Осуществлено рентгеноконтрастное обследование верхнего отдела пищеварительного тракта (28.10.2016). Акт глотания не нарушен, пищевод свободно проходит на всем протяжении. Во внутридиафрагмальном и брюшном отделах пищевода выявляется дополнительное образование, распространяющееся на кардиальную часть желудка, создающее дефект наполнения и разрушения складок слизистой оболочки (рис. 2). Протяженность образования около 4 см, глубина до 2 см, контуры неровные, местами изъеденные. Установлены неполное смыкание кардии и частичный гастроэзофагеальный рефлюкс II–III степени. Желудок натощак пуст, в процессе исследования обнаружено умеренное накопление секрета. Складки рельефа расширены во всех отделах желудка. Перистальтика обычная, опорожняемость желудка своевременная. Луковица двенадцатиперстной кишки и постлуковичные отделы не изменены.

При морфологическом исследовании биоптата, окрашенного гематоксилином и эозином (рис. 3), ШИК-реактивом, муцикармином прослеживается диффузный рост опухолевой ткани, представленной рыхло расположенными эпителиальными клетками разного размера, со слабоэозинофильной цитоплазмой. Многие клетки похожи на перстневидные. Окраска на слизь клеток и стромы отрицательная. В веретенообразных клетках прослеживается большое количество митозов. Заключение: гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка смешанно-

го стромально-эпителиоидного строения со средним риском прогрессирования, митозов около 50 в поле зрения.

При иммуногистохимическом исследовании биоптата слизистой оболочки желудка опухолевые клетки окрашиваются с цитокертином 8, AE 1/3. Отрицательное окрашивание с CD34, DOG1, CD68 и CD45. Индекс мечения пролиферативной активности Ki-67 до 80% на опухолевых комплексах. Заключение: морфологическое и иммуногистохимическое строение опухоли соответствует низкодифференцированному раку желудка, отрицательный рецепторный статус к HER2. ICD код 8490/3.

Таким образом, пациентке, 17 лет, установлен следующий клинический диагноз: рак желудка (низкодифференцированная муцинпродуцирующая карцинома с перстневидноклеточным компонентом), HER2-негативный. Белково-энергетическая недостаточность II степени тяжести. Железодефицитная анемия легкой степени.

Пациентка переведена в хирургическое отделение для последующего оперативного лечения. Проведена лапаротомия. При ревизии брюшной полости установлено, что явных отдаленных метастазов нет, опухоль занимает половину желудка (от субкардии до средней трети, в основном по задней поверхности органа), с кратерообразным изъязвлением диаметром около 10 см. Диагностированы явная опухолевая инфильтрация малого сальника, увеличенные лимфатические узлы до 2,0–2,5 см по ходу левой желудочковой артерии. Вскрыта сальниковая сумка: установлена опухолевая диссеминация по капсуле поджелудочной железы.

С учетом возраста пациентки, несмотря на распространенность процесса, принято решение о гастрэктомии. Осуществлена мобилизация желудка по большой кривизне от двенадцатиперстной кишки до пищевода с перевязкой правой желудочно-сальниковой артерии. Далее мобилизована малая кривизна желудка с удалением малого сальника, перевязкой правой и левой желудочной артерий по Сапожкову с удалением пораженных лимфатических узлов. Удалена капсула



Рис. 1. Эндоскопическая картина субкардиального отдела желудка пациентки О., 17 лет. Слева визуализируется крупное патологическое образование белесоватого цвета с язвенным дефектом, признаками кровоточивости



Рис. 2. То же наблюдение. Рентгеноконтрастное исследование желудка. Выявлен дефект наполнения и разрушения слизистой оболочки желудка в субкардиальном отделе желудка

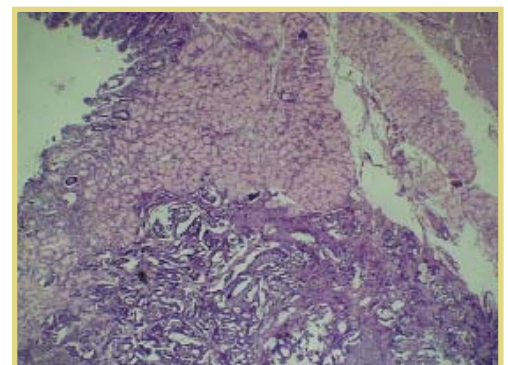


Рис. 3. То же наблюдение. Гистологическая структура биоптата слизистой оболочки субкардиального отдела желудка (×200). Визуализируются рыхло расположенные перстневидноклеточные эпителиальные опухолевые клетки различных размеров со слабоэозинофильной цитоплазмой

поджелудочной железы с опухолевыми диссеминантами. Желудок отсечен от тонкой кишки и пищевода, орган удален. Наложен пищеводно-кишечный анастомоз по Бондарю, ниже – Брауновский анастомоз с установкой назоеюнального катетера для энтерального питания. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, без осложнений. Химиотерапия проводилась в соответствии со стандартными процедурами.

При катамнестическом наблюдении (через 6 мес после операции) самочувствие не страдает, пациентка жалуется на дискомфорт при употреблении твердой пищи, используются продукты лечебного питания. Масса тела увеличилась на 6 кг. Контрольное УЗИ брюшной полости данных, подтверждающих дальнейшее метастазирование, не выявило. Прогноз оценивается как умеренно благоприятный.

Анализируя представленное клиническое наблюдение, следует констатировать, что формирование опухолевого процесса (эпителиальная опухоль по варианту перстневидноклеточного рака) в субкардиальном отделе желудка у девочки подросткового возраста, по данным многочисленных исследований, связано с наследственной отягощенностью. Болезнь дебютировала исподволь, маскируясь под клинику хронического гастродуоденита, язвенной болезни, однако в течение последнего года сопровождалась выраженной степенью белково-энергетической недостаточности, что нехарактерно для типичной воспалительной гастродуоденальной патологии. Считаю необходимой значимую настороженность педиатров, детских гастроэнтерологов в отношении онкологической патологии при нетипичном течении болезни у детей (дефицит массы тела или роста, признаки синдрома кровоточивости и т.д.). При проведении эндоскопических исследований и выявлении эрозивно-язвенных процессов в области желудка необходимо 5-кратное биопсирование слизистой оболочки в зоне поражения для исключения канцероматозного процесса. В случае установления кишечной метаплазии должно проводиться диспансерное наблюдение ребенка с привлечением детского онколога. Только ранняя диагностика онкопатологических процессов, особенно в случаях наследственной отягощенности, позволяет улучшить качество жизни пациентов детского возраста, а также снизить риск инвалидизации и (или) летального исхода из-за выявления инкурабельных форм патологии верхнего отдела пищеварительного тракта.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017.
2. Ледин Е.В., Серяков А.П., Асташов В.Л. MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика и лечение // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011; 1: 69–78.
3. Kong X., Wang J., Chen H. et al. Comparison of the clinicopathological characteristics of young and elderly patients with gastric carcinoma: a meta analysis // J. Surg. Oncol. – 2012; 106 (3): 346–52.
4. Subbiah V., Varadhachary G., Herzog C. et al. Gastric Adenocarcinoma in Children and Adolescents // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2011; 57 (3): 524–7.
5. Harting M., Blakely M., Herzog C. et al. Treatment issues in pediatric gastric adenocarcinoma // *J. Pediatr. Surg.* – 2004; 39: 8–10.
6. Milne A., Carneiro F., O'Morain C. et al. Nature meets nurture: Molecular genetics of gastric cancer // *Hum. Genet.* – 2009; 126: 615–28.
7. Волков Н.М. Рак у молодых: опухоли желудочно-кишечного тракта // *Практ. онкология.* – 2017; 18 (2): 197–205.
8. Шестопапов А.В., Трофименко О.В., Шестопапова М.А. Уровень треффиловых пептидов (TFF1 и TFF2) у детей с хроническими гастродуоденитами // *Фундаментальн. исслед.* – 2012; 10: 363–6.
9. Figueiredo C., Machado J., Pharoah P. et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: An opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002; 94: 1680–7.
10. Oliveira C., Seruca R., Carneiro F. Hereditary gastric cancer // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2009; 23: 147–57.
11. Fitzgerald R., Hardwick R., Huntsman D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research // *J. Med. Genet.* – 2010; 47: 436–44.
12. Рыбакова Д.В., Давыдов М.М., Казанцев А.П. и др. Рак желудка у пациента 16 лет: описание клинического случая // *Онкопедиатрия.* – 2017; 4 (2): 147–51.
13. Ali M., Parvin R., Islam M. et al. Gastric Carcinoma in a 11-year-old Girl: a Case Report // *Dinajpur. Med. Col. J.* – 2016; 9 (1): 133–6.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF GASTRIC CANCER IN CHILDREN

Professor **E. Sarycheva**², MD; Professor **M. Denisov**¹, MD; **E. Gild**¹; **A. Yakushin**¹

¹Novosibirsk National Research University

²Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

The analysis of the given clinical cases and morphological and endoscopic findings makes it possible to recommend a rigorous follow-up of children from a cancer risk group.

Key words: *pediatrics, oncology, children, adolescents, gastric cancer, adenocarcinoma.*

For citation: Sarycheva E., Denisov M., Gild E. et al. Difficulties in the diagnosis of gastric cancer in children // *Vrach.* – 2018; 29 (2): 45–48.

DOI: 10.29296/25877305-2018-02-11