

**Киселев Евгений Александрович**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОВ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ И  
ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА IV СТАДИИ**

**14.01.12- онкология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Уфа 2011**

Диссертация выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор **Берзин Сергей Александрович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук **Фатихов Рашид Габдуллович**

доктор медицинских наук, профессор **Вашакмадзе Леван Арчилович**

**Ведущая организация:** Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится «\_\_\_» июля 2011 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.04 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**И.Р.Рахматуллина**

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования**

Рак желудка, как в России, так и во многих странах мира, несмотря на тенденцию к снижению, до сих пор занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности. В структуре онкологической заболеваемости рак желудка находится на 2 месте у мужчин (10,8%), на 3 месте у женщин (7,5%). (Давыдов М.И., Аксель Е.М.; 2008). В 2009 г. в РФ число впервые заболевших составило 40323, или 28,4 на 100 тыс., а умерших 35417, или 25,0 на 100 тыс. При этом в IV стадии заболевание выявлено у 42,1%, а годовичная летальность достигла 53,2%. (Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.; 2010). Как видно из приведенных выше данных, смертность от рака желудка ненамного ниже заболеваемости, а в запущенной стадии выявлена почти половина пациентов, что и привело к годовичной летальности более чем в 50% случаев.

Если на сегодня среди онкологов по поводу лечения пациентов с 1- 3 стадией заболевания существуют общепринятые схемы лечения, где основным методом является хирургический, то для пациентов с IV стадией единой тактики нет. При местно- распространенном раке желудка IV стадии большая часть онкологов придерживается активной хирургической тактики. Но при метастатическом варианте заболевания, как правило, подавляющая часть пациентов направляется на паллиативную химиотерапию и симптоматическое лечение без рассмотрения варианта комплексного лечения (Тюляндин С.А.; 2008). Выполнение паллиативных операций пациентам данной группы проводится, как правило, при угрожающих жизни состояниях: кровотечение, декомпенсированный стеноз. Как следует из вышеизложенного, лечение пациентов данной группы представляет собой большую медико-социальную проблему.

Отсутствие единой концепции при лечении пациентов с местно- распространенным и диссеминированным раком желудка IV стадии, большой спектр разработанных хирургических вмешательств на самом органе, в том

числе и различных вариантов лимфодиссекции, неубедительность данных об отдаленной выживаемости, а так же отсутствие эффективных способов борьбы с канцероматозом требуют дальнейших исследований в этих направлениях.

### **Цель исследования**

Разработка оптимальной тактики ведения пациентов с местно-распространенным и диссеминированным раком желудка IV стадии, в зависимости от вариантов его проявления.

### **Задачи исследования**

1. Усовершенствовать технику выполнения расширенных и комбинированных операций при местно-распространенном и диссеминированном раке желудка и изучить непосредственные их результаты.
2. Изучить отдаленные результаты различных вариантов оперативного лечения пациентов местно-распространенным раком желудка в зависимости от характеристик самого заболевания и факторов, связанных с лечением.
3. Оценить отдаленные результаты оперативного и комплексного лечения пациентов диссеминированным раком желудка в зависимости от его вариантов.
4. Разработать аппарат для проведения внутрибрюшной гипертермической химиотерапии и оценить ее непосредственные и отдаленные результаты в плане комплексного лечения больных диссеминированным раком желудка.
5. Оценить влияние выбранной тактики лечения пациентов местно-распространенным и диссеминированным раком желудка IV стадии на смертность от него в г. Екатеринбурге.

### **Научная новизна исследования**

Научно обоснована возможность и целесообразность выполнения расширенных и расширенно-комбинированных операций при раке желудка IV стадии, как в плане радикального, так и паллиативного лечения.

Усовершенствована техника выполнения левосторонней эвисцерации брюшной полости при раке желудка IV стадии.

Разработан аппарат для осуществления внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (Патент РФ №79425).

Научно обоснованна тактика лечения пациентов местно-распространенным и диссеминированным раком желудка.

### **Практическая значимость работы**

Полученные результаты имеют практическое значение для онкологии, расширенные и комбинированные операции при местно-распространенном и диссеминированном раке желудка IV стадии, позволяют улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных.

Усовершенствована и сделана доступной, для учреждения практического здравоохранения, технология внутрибрюшной гипертермической химиотерапии, внедрение которой позволяет улучшить выживаемость больных при минимальном количестве послеоперационных осложнений.

Внедрение активно хирургической тактики при местно-распространенном и диссеминированном раке желудка позволило снизить смертность от этого заболевания.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Непосредственные результаты расширенных и комбинированных операций при местно-распространенном и диссеминированном раке желудка IV стадии: осложнения и летальность при первых 15,7% и 2,8%,

при вторых 14% и 3,8% соответственно- убеждают в целесообразности их выполнения.

2. Отдаленные результаты расширенных и комбинированных операций при местно-распространенном и диссеминированном раке желудка IV стадии демонстрируют существенное удлинение сроков жизни пациентов с данной патологией.
3. Внутривнутрибрюшная гипертермическая химиотерапия улучшает отдаленные результаты паллиативных операций.
4. Активная хирургическая тактика по отношению к больным с местно-распространенным и диссеминированным раком желудка IV стадии снижает смертность от этого заболевания.

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования используются в клинической практике торакоабдоминального отделения Свердловского областного онкологического диспансера, а так же включены в учебный процесс на кафедре онкологии и медицинской радиологии Уральской государственной медицинской академии (г. Екатеринбург).

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.12- «Онкология» (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области данной специальности, конкретно пункту 4 паспорта научной специальности.

### **Апробация работы**

Результаты исследований доложены и обсуждены на Всероссийской конференции «Вопросы диагностики и лечения рака пищевода и кардиального отдела желудка». (Екатеринбург, 2001), на 17-ой Свердловской областной конференции онкологов (Екатеринбург, 2005), на Юбилейной областной

онкологической конференции (Екатеринбург, 2010). В завершенном виде диссертация обсуждена на расширенном заседании кафедры онкологии и медицинской радиологии УГМА (г. Екатеринбург, 2011).

### **Публикации**

По теме работы опубликовано 15 работ, 7 из которых в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Получен 1 патент РФ.

### **Личный вклад автора**

Автор лично выполнил часть операций, ассистировал более чем в 50 операциях, провел все курсы внутрибрюшной гипертермической химиотерапии, в соавторстве разработал аппарат внутрибрюшной гипертермической химиотерапии, собрал, обработал, проанализировал и изучил непосредственные и отдаленные результаты лечения, разработал рекомендации по тактике лечения.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 138 источника (45 отечественных и 93 зарубежных). Работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

### **Содержание работы**

#### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на кафедре онкологии и медицинской радиологии (заведующий д.м.н., профессор С.М.Демидов) Уральской медицинской академии, клинической базой которой является Свердловский областной онкологический диспансер. Материалами для исследования являлась медицинская документация на 214 пациентов, жителей города Екатеринбурга

и Свердловской области, которым в период с 2000 г. по 2006 г. проводилось хирургическое лечение в отделении абдоминальной онкологии Свердловского областного онкологического диспансера по поводу рака желудка IV стадии.

В изучаемой группе больных производились усовершенствованные варианты оперативных вмешательств на желудке, оценивались непосредственные результаты лечения послеоперационная летальность, количество и характер осложнений. Вычислялась 1-3-5 летняя выживаемость после выполнения различного вида оперативных вмешательств, её зависимость от характеристик опухоли, особенностей течения послеоперационного периода и дополнительного лечения. Вычисления производилось в абсолютных цифрах и процентах. Результаты изучались в статистических программах с вычислением показателя достоверности.

Для стадирования опухолевого процесса применялось 6 издание классификации TNM от 2002 г. (UICC). По данной классификации в исследуемую группу отнесены пациенты со следующими вариантами распространения процесса:  $pT_4 N_1 Mo$ ,  $pT_4 N_2 Mo$ ,  $pT_4 N_3 Mo$  и  $pT_3 N_3 Mo$  и  $pT$  любая,  $N$  любая,  $M_1$ .

Всего в исследование включены 214 пациентов. Из них в 70 случаях по поводу местно- распространённого рака желудка IV стадии были выполнены радикальные операции, у 79 –паллиативные и в 65 пробные лапаротомии или обходные анастомозы.

Согласно клиническим рекомендациям (Чиссов В.И. с соавт.; 2009), к радикальным мы относили операции, произведенные пациентам с местно-распространенным раком желудка IV стадии без отдаленных метастазов и остаточной опухоли. К паллиативным операциям отнесены вмешательства, выполненные у пациентов с метастазами рака желудка в органы брюшной полости. Они заключались в удалении первичного опухолевого очага и выявленных метастазов. К пробным и симптоматическим операциям отнесены вмешательства, при которых первичный опухолевый процесс в

желудке и его метастазы не удалялись. Для больных с местно-распространённым раком желудка нами был усовершенствован и описан вариант расширенно-комбинированной операции- левосторонней эвисцерации брюшной полости, которая выполнена 9 больным. Для совершенствования интраоперационной гипертермохимиотерапии – разработан и сконструирован аппарат, обеспечивающий эффективную циркуляцию в брюшной полости лечебного раствора.

Состав больных в изучаемой группе был следующим: количество мужчин в группе 121 (56,5%), женщин 93 (43,5%). Средний возраст пациентов  $57,4 \pm 9,09$  года. Наибольшее число пролеченных пациентов было в возрасте 50-69 лет (65%). Количество пациентов моложе 50 лет составило 22%, а старше 70 лет 13%. Из 214 пациентов у 141 была выявлена диссеминация опухолевого процесса по органам брюшной полости.

Чаще всего диссеминация опухолевого процесса проявлялась канцероматозом органов брюшной полости- 64 %. Вторым по частоте было метастазирование в парааортальные лимфоузлы-22%, третьим- метастазирование в печень- 7%. В 1,5%случаев встречались изолированные метастазы в яичники. Сочетание метастазов в различные органы отмечено в 5,5 %. Активная и пассивная хирургическая тактики в комбинации с различными видами химиотерапии у больных раком желудка IV стадии оценивались по ближайшим и отдалённым результатам в 3х группах пациентов:

1 группа - пациенты с местно-распространенным опухолевым процессом, которым выполнена радикальная операция.

2 группа - пациенты с диссеминированным раком желудка, которым выполнены паллиативные операции.

3 группа - пациенты с диссеминированным и местно-распространенным раком желудка, которым выполнены диагностические и симптоматические операции.

Статистическая обработка данных в каждой группе производилась с использованием тестов хи-квадрат для качественных признаков, двухвыборочного критерия z, Log-Rank Test, Gehan's Wilcoxon Test, Cox-Mantel Test, программных пакетов для статистических расчетов NCSS 2001, Microsoft Excel, 2003 и Statistica for Windows (Stat.Soft.Inc., версия 6.0). Достоверными считались различия при значениях  $p < 0,05$ .

### **Результаты собственных исследований**

По классификации TNM от 2002 г. в группу радикально прооперированных по поводу IV стадии рака желудка включены 70 пациентов со следующими характеристиками опухолевого процесса:  $pT_4 N_1 Mo$ ,  $pT_4 N_2 Mo$ ,  $pT_4 N_3 Mo$  и  $pT_3 N_3 Mo$ , инвазия смежных органов наблюдалась в 55 случаях (78,5%).

Комбинированные операции у пациентов местно-распространенным раком желудка выполнялись в 62 случаях, что составляет 89% от общего количества выполненных операций. Особенностью анализируемой группы пациентов с местно-распространенным раком желудка IV стадии является массивное метастазирование в лимфоузлы 1 и 2 порядка. И в связи с этим мы почти при всех указанных видах операций выполняли лимфодиссекции в вариантах D2 или D4.

В среднем у каждого пациента было исследовано 19 л/узлов, количество метастатических из них, в среднем оказалось равным- 10, что составило 52,6%. Из 70 выполненных операций- 9 выполнены в объеме гастропленогемипанкреатэктомии с резекцией поперечноободочной кишки и расширенной лимфодиссекцией D4 (LUAE). Такие операции выполнялись у пациентов с тотальным или субтотальным поражением опухолью желудка с целью абластики и полного удаления регионарных метастазов одним блоком.

Послеоперационные осложнения у пациентов с местно-распространенным раком желудка IV стадии, перенесших радикальные операции, возникли в 11 случаях (15,7%). Чаще всего встречались абсцессы

брюшной полости - 5 случаев (46%). Остальные осложнения, такие как несостоятельность швов эзофагоюноанастомоза, перфорация тонкой кишки, послеоперационный панкреатит, панкреонекроз, пневмония, ТЭЛА встречались значительно реже - по 1 случаю. Послеоперационная летальность 2,8%. Причины послеоперационной летальности были следующими: абсцесс брюшной полости - 1 случай и перфорация тонкой кишки - 1 случай.

В группу с диссеминированным раком желудка, которым выполнены паллиативные операции, были отнесены 79 пациентов со следующими характеристиками опухолевого процесса:  $pT_{1-4} N_{0-3} M_1$ . У 68,5% пациентов диссеминация рака желудка обнаруживалась на брюшине. Парааортальные лимфоузлы - были поражены у 15%, печень – у 10%, яичники – у 2,5%. В 4% случаев найдено сочетание диссеминации по брюшине и в яичники. Послеоперационные осложнения возникли в 11 случаях (14%). На первом месте послеоперационная пневмония - 3 случая (27,2%). В двух случаях выявлена ТЭЛА. Остальные осложнения, такие как несостоятельность швов эзофагоюноанастомоза, послеоперационный панкреатит, абсцесс брюшной полости, гематома брюшной полости, полиорганная недостаточность, пневмоторакс, встречались по 1 случаю.

Послеоперационная летальность 3,8%. Причины послеоперационной летальности следующие: Несостоятельность швов эзофагогастроанастомоза после субтотальной проксимальной резекции желудка (1,3%), тромбоэмболия легочной артерии (1,3%) и полиорганная недостаточность (1,3%).

В группу с выполненными симптоматическими и пробными операциями отнесено 65 пациентов со следующими характеристиками опухолевого процесса:  $pT_{1-4} N_{0-3} M_1$ . Метастазы были по брюшине, в печень или забрюшинные лимфоузлы. Так же в эту группу отнесены 3 пациента, у которых опухоль прорастала в головку поджелудочной железы и была признана неоперабельной. Эти пациенты прооперированы с 2003 г по 2005 г. Распространенность опухолевого процесса у пациентов данной группы

аналогична распространенности у пациентов перенесших паллиативные операции. У данных пациентов диссеминация по брюшине встречалась в 59%, в парааортальные лимфоузлы в два раза реже, и еще меньше в другие органы. В 3% пациентов наблюдалось сочетание диссеминации по брюшине и в яичники. В 3 случаях опухоль прорастала в головку ДПК и пациенты были прооперированы в симптоматическом объеме. Наибольшему количеству диссеминированных пациентов 3 группы (55%) выполнены обходные гастроэнтероанастомозы. На втором месте пробные лапаротомии 37 % и у 8% гастростомы. Послеоперационные осложнения у пациентов этой группы возникли в 6 случаях (9%). Летальных исходов зафиксировано не было.

Отдаленные результаты лечения местно-распространённого рака желудка IV стадии были отслежены нами у 66 пациентов (97%). Общая выживаемость среди них оказалась следующей: 1 летняя - 77%, 3 летняя - 46%, 5 летняя - 32%. Медиана выживаемости составила - 29 месяцев.

Далее мы решили изучить зависимость отдаленной выживаемости больных, при местно-распространённом раке желудка IV стадии от следующих групп факторов.

1 группа- факторы, зависящие от опухоли: варианты TNM, распространенность опухоли по желудку, количественные и качественные характеристики л/узлов, варианты гистологии.

2 группа- факторы, зависящие от лечения: объём произведённых операций, варианты лимфодиссекции, развивавшиеся осложнения, гемотрансфузии, адъювантная химиотерапия.

При различных вариантах T N M IV стадии рака желудка 1-3-5 летняя выживаемость и медиана радикально прооперированных больных оказались следующими: при pT<sub>4</sub> N<sub>1</sub> Mo- 89%, 64% и 52% соответственно, медиана 83 мес., при pT<sub>4</sub> N<sub>2</sub> Mo- 74%, 40% и 26%, медиана 28 мес., при pT<sub>4</sub> N<sub>3</sub> Mo- 40%, 0%, медиана 10 мес., при pT<sub>3</sub> N<sub>3</sub> Mo- 79%, 34% и 12%, медиана 21 мес. Из, выше приведенных цифр, видно, что отдаленный результат лечения в значительной степени зависит от поражения регионарных лимфоузлов. Эта

зависимость наглядно продемонстрирована в графиках на рис. 1.

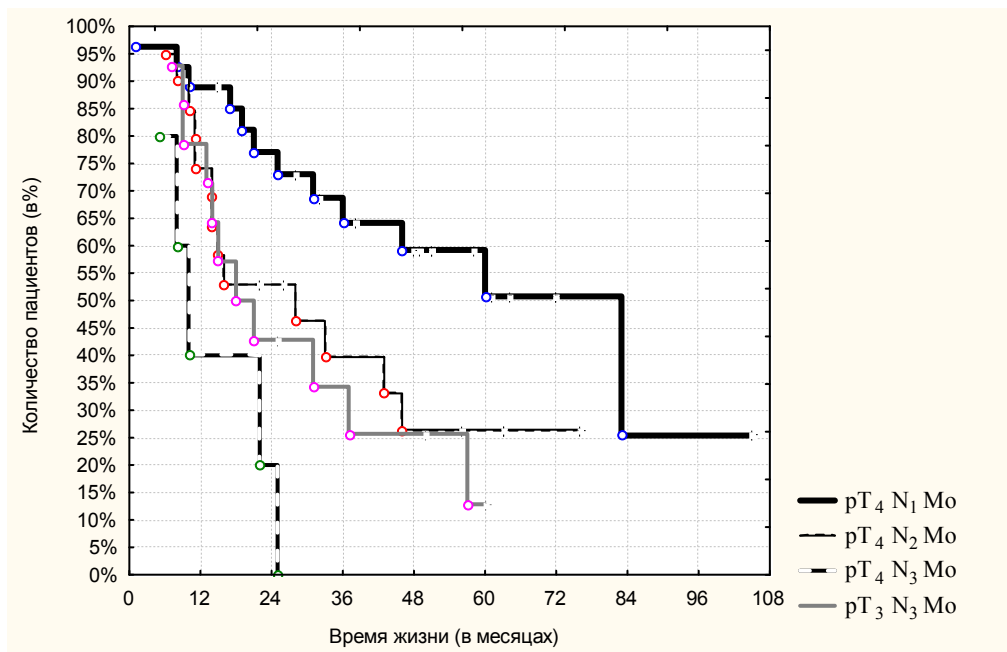


Рис. 1. Отдаленная выживаемость больных раком желудка после радикальных операций в зависимости от вариантов TNM.

Исследовано влияние на выживаемость массивности поражения опухоли самого желудка. 1,3 и 5 летняя выживаемость и медиана у пациентов с поражением части желудка составили 81%, 48% и 35%, 36 мес., а у пациентов с тотальным поражением желудка и типе роста опухоли Borrmann IV- 57%, 29%, 0% и 15 мес. соответственно. Полученная разница в продолжительности жизни статистически достоверна ( $p < 0,03$ ).

Для изучения влияния на выживаемость степени поражения регионарной лимфатической системы опухолевым процессом нами был использован индекс соотношения метастатических лимфоузлов к удаленным. В 1 группу включено 29 пациентов со значением соотношения до 0,5. Во 2 группу включено 37 пациентов со значением соотношения 0,5 и выше. Оказалось, что 1,3 и 5 летняя выживаемость пациентов в группе с индексом до 0,5 составила 86%, 57, и 52%, а в группе с индексом более 0,5 70%, 37% и 14% соответственно. Полученные различия являются статистически достоверными ( $p < 0,008$ ).

При исследовании изучены связи отдаленной выживаемости у пациентов с местно-распространенным раком желудка с гистологическими вариантами опухоли. Получены результаты: 1,3 и 5 летняя выживаемость в группе пациентов с аденокарциномами составила 82%, 54% и 37%, %, а с недифференцированным или перстневидноклеточными раками 68%, 27,5% и 21% соответственно. Различия статистически достоверны ( $p<0,04$ ).

Следующей группой факторов у пациентов с местно-распространенным раком желудка IV стадии, влияние которой на отдаленную выживаемость нами изучалось, были факторы связанные с проведенным лечением. Для изучения влияния объема лимфодиссекции на отдаленную выживаемость все прооперированные пациенты разделены на две группы. 1 группа- операции с лимфодиссекцией в объеме D1, и 2 группа- операции с лимфодиссекцией в объеме D2,D4. В группе пациентов с лимфодиссекцией D1 1, 3 и 5 летняя выживаемость составила 42%, 17% и 0%, а в группе пациентов с лимфодиссекцией D2,D4 81%, 60% и 32% соответственно, что показано в графиках на рис. 2.

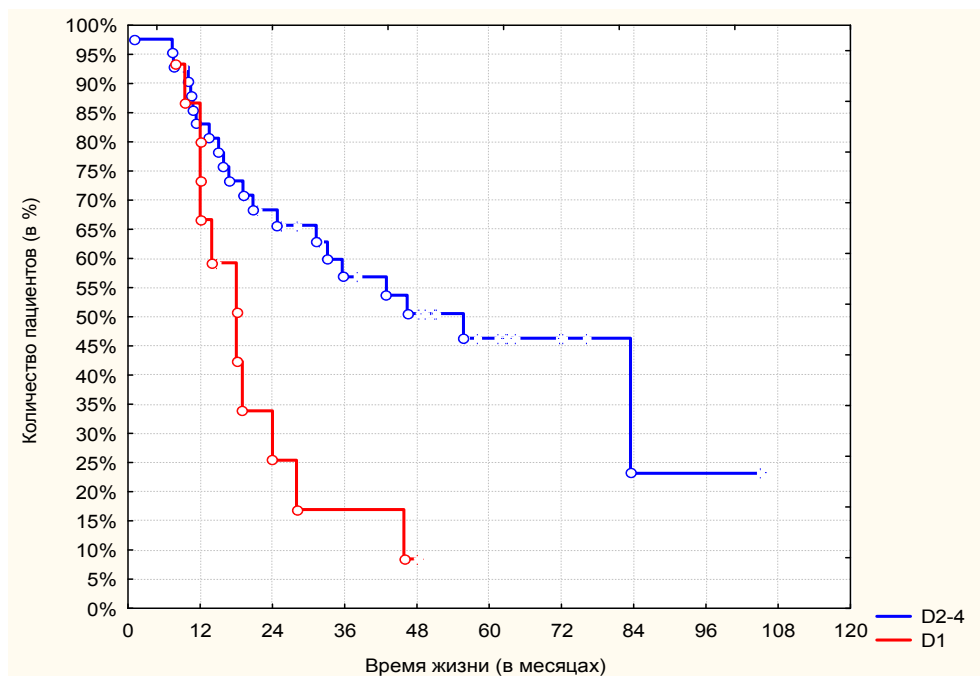


Рис. 2. Сравнение отдаленной выживаемости пациентов с местно-распространенным раком желудка IV стадии после радикальных операций с лимфодиссекцией D1 и лимфодиссекцией D2.

Полученные различия статистически достоверны ( $p < 0,01$ ).

Далее было проведено сравнение отдаленных результатов лечения больных, которым при тотальном поражении органа и типе роста опухоли Bormann IV произведены различные типы операции: расширенные и расширенно-комбинированные. В первую группу вошли пациенты, которым была выполнена стандартная или комбинированная гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. Таких больных было семь. Во вторую группу вошли пациенты, которым при таком же объеме поражения органа с целью более полного удаления процесса из брюшной полости одним блоком, была выполнена операция гастроспленогемипанкреатэктомия с резекцией поперечноободочной кишки и лимфодиссекцией D4 (левосторонняя эквисцерация брюшной полости - операция LUAE). Такой вариант операции был выполнен 9ти больным. Оказалось, что 1, 3 и 5 летняя выживаемость у пациентов со стандартными операциями составила 57%, 29% и 0%, а у пациентов, перенесших LUAE 78%, 44% и 34% соответственно. В группе пациентов, с выполненной LUAE, 5 лет пережили 3 пациента, что составило 34%, в то время как в группе со стандартными операциями пятилетней выживаемости нет. Различия не достоверны ( $p > 0,05$ ), что связано с небольшим количеством пациентов в обеих группах.

Также, нами проведено исследование влияния на отдаленные результаты таких факторов, как послеоперационные осложнения и проведенная гемотрансфузия. 1,3 и 5 летняя выживаемость у пациентов, перенесших послеоперационные осложнения 62%, 12% и 12%, а в группе пациентов без послеоперационных осложнений эти цифры составили 79%, 49% и 32% соответственно ( $p > 0,05$ ). 1,3 и 5 летняя выживаемость пациентов с проведенной гемотрансфузией составила 69%, 31% и 24%, а в группе пациентов без гемотрансфузии 79%, 47% и 34% соответственно. Полученная разница статистически не достоверна ( $p > 0,05$ ).

В зависимости от, проведенной в послеоперационном периоде, системной адъювантной химиотерапии отдаленная выживаемость пациентов

с местно-распространенным раком желудка получилась следующая. В группе пациентов с проведенной послеоперационной химиотерапией 1,3 и 5 летняя выживаемость составила 77%, 52% и 36%, а в группе без проведенной химиотерапии 76%, 43%, и 30% соответственно. Как видно, различия минимальны и статистически недостоверны.

В следующем разделе нашей работы мы исследовали, при каких вариантах диссеминации опухолевого процесса паллиативные операции имеют наибольшие преимущества перед пробными и симптоматическими, а так же, как влияют на отдаленные результаты выполнение лимфодиссекции и адъювантной химиотерапии.

В нашем исследовании группа больных с симптоматическими и пробными вмешательствами была контрольной по отношению к группе, в которой выполнены паллиативные операции, так как и ту и другую составили пациенты с диссеминированным раком желудка. Мы сравнили отдаленную выживаемость групп пациентов оперированных паллиативно и пробно (симптоматически) с одинаковыми показателями метастатического поражения брюшины, забрюшинных лимфоузлов и печени. Отдаленные результаты в группе паллиативных операций были отслежены у 73 пациентов (96%), после симптоматических и пробных операций у 65 (100%).

Отдаленная выживаемость у пациентов с начальным канцероматозом р1. Эта группа пациентов характеризовалась наличием единичных метастазов на париетальной брюшине выше поперечно-ободочной кишки. У них 1,3 и 5 летняя выживаемость после паллиативных операций составила 72%, 25,5% и 25,5%, а после симптоматических операций 37%, 0% и 0%. Данные различия статистически достоверны ( $p < 0,003$ ). При сравнении пациентов с канцероматозом брюшины р2 получены следующие результаты: 1,3 и 5 летняя выживаемость после паллиативных операций 70%, 5% и 5%, а после симптоматических операций 31%, 0% и 0%. Данные различия статистически достоверны ( $p < 0,02$ ). Отдаленная выживаемость пациентов с канцероматозом р3, так же оказалась выше у пациентов после паллиативных операций. 1,3 и 5

летняя она составила 66%, 34% и 0%, а после симптоматических операций 20%, 0% и 0%. Данные различия статистически достоверны ( $p < 0,03$ ).

При сравнении пациентов с метастазами в забрюшинные лимфоузлы были получены следующие результаты. 1,3 и 5 летняя выживаемость после паллиативных операций 45%, 9% и 9%, а после симптоматических операций 11%, 0% и 0%. Данные различия статистически достоверны ( $p < 0,02$ ).

При диссеминации рака желудка в печень 1,3 и 5 летняя выживаемость после паллиативных операций оказалась следующей: 52%, 21% и 0%, а после симптоматических операций 0%. Данные различия статистически не достоверны ( $p > 0,1$ ).

Как видно, из вышеизложенного, практически при всех вариантах диссеминации рака желудка по органам брюшной полости, выполнение паллиативных операций значительно увеличивает отдаленную выживаемость, по сравнению с симптоматическими и пробными. В скомпонованном виде эти данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Отдаленная выживаемость пациентов с диссеминированным раком желудка  
после паллиативных и симптоматических операций

| Группа                          | 1 летняя | 3 летняя | 5 летняя | Медиана мес. |
|---------------------------------|----------|----------|----------|--------------|
| Паллиативные p1                 | 70%      | 25,5%    | 25,5%    | 18           |
| Симптоматические p1             | 37%      | 0%       | 0%       | 8            |
| Паллиативные p2                 | 70%      | 5%       | 5%       | 15           |
| Симптоматические p2             | 31%      | 0%       | 0%       | 10           |
| Паллиативные p3                 | 66%      | 34%      | 0%       | 16           |
| Симптоматические p3             | 20%      | 0%       | 0%       | 3            |
| Паллиативные парааортальные     | 42%      | 9%       | 9%       | 11           |
| Симптоматические парааортальные | 11%      | 0%       | 0%       | 7            |
| Паллиативные печень             | 52%      | 21%      | 0%       | 15           |
| Симптоматические печень         | 0%       | 0%       | 0%       | 3            |
| Общая паллиативные              | 67%      | 21%      | 17%      | 16           |
| Общая симптоматические          | 27%      | 0%       | 0%       | 7            |

Далее мы решили изучить и сравнить результаты различных вариантов паллиативного оперативного и паллиативного комбинированного лечения.

Лимфодиссекция D1 выполнена 12 пациентам, 54 больным паллиативная операция выполнена с лимфодиссекцией D2, и у 7 пациентов D4. Лимфодиссекции выполнялись больным со всеми видами диссеминации: канцероматозом брюшины, метастазами в забрюшинные лимфоузлы и метастазами в печень. 1,3 и 5 летняя выживаемость после паллиативных операций с лимфодиссекцией D2, D4 составила 65%, 25% и 20%, а после паллиативных операций с лимфодиссекцией D1 73%, 0% и 0% соответственно. Но полученные различия статистически не достоверны ( $p>0,05$ ).

В зависимости от выполненной паллиативной химиотерапии пациенты разделены на 2 группы. В группу паллиативно прооперированных с послеоперационной химиотерапией включены 43 пациента, а в группу без нее - 30. 1,3 и 5 летняя выживаемость после паллиативных операций с послеоперационной химиотерапией составила 70%, 28% и 24%, а после паллиативных операций без послеоперационной химиотерапии 62%, 12% и 8% соответственно. Данные различия статистически не достоверны ( $p<0,24$ ).

Как следует из выше изложенного, в случаях проведения больным раком желудка IV стадии после оперативного лечения в радикальном и паллиативном плане системной адъювантной химиотерапии прослеживается тенденция к увеличению выживаемости. По нашему мнению, её малый эффект связан с низкой концентрацией препарата в брюшной полости и отсроченном ее проведении. И усилить его мы решили путем интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией с гипертермией, т.к. последняя позволяет более глубоко проникать препарату в брюшину, усиливать его эффект за счет повреждения опухолевых клеток термическим воздействием. Отечественная промышленность не производит аппаратуры для выполнения внутрибрюшной гипертермической химиотерапии. Нами разработан и сконструирован аппарат для её проведения. Имеется патент N

79425 от 20 февраля 2008г. После завершения запланированного объёма операции на желудке и смежных органах в брюшную полость в левое поддиафрагмальное пространство по гибкой магистрали посредством стандартного роликового насоса (Унирол) подавался разогретый до 45-47гр.С стерильный перфузат состоящий из 0,9% раствора хлорида натрия и цисплатина (90мг на м.кв. поверхности тела пациента). Длительность процедуры при достижении необходимой температуры 1 час. После завершения перфузат эвакуировался, брюшная полость дренировалась в правом, левом подреберье и малом тазу.

Всего такая процедура была проведена 7 пациентам. Осложнений у пациентов данной группы не было. Так как у пациентов с ВБГХТ индекс перитониальной диссеминации был р2 и р3, то для сравнения эффективности процедуры взята группа пациентов после паллиативных операций без ВБГХТ с индексом диссеминации р2 в количестве 15 больных.

1,3 и 5 летняя выживаемость после паллиативных операций с ВБГХТ составила 43%, 28% и 14%, а после паллиативных операций без ВБГХТ 80%, 7% и 0% соответственно. Данные различия статистически не достоверны ( $p>0,05$ ). Но причина этого в небольшом пока количестве пациентов в сравнивавшихся группах.

Далее мы исследовали влияние, выбранной нами тактики лечения на демографические показатели в пределах большого региона. При этом, как индикатор ответа на совершенствование помощи при раке желудка мы выбрали показатели г.Екатеринбурга. Этот регион выбран потому, что с раком желудка пациенты города лечатся исключительно в областном онкологическом диспансере. Заболевшие из районов области лечатся ещё в 3х диспансерах, где оперируются по стандартным, без расширенных лимфодиссекций методикам, комбинированные и паллиативные операции выполняются в значительно меньшем количестве. Признанными показателями успешности помощи больным злокачественными новообразованиями различных локализаций является динамика смертности

от них, а в условиях меняющейся заболеваемости- соотношение умерших и заболевших за одни и те же промежутки времени. (Демидов С.М. с соавт., 2000). Их мы решили сравнить в городе Екатеринбурге в периоды, когда расширенные, комбинированные и паллиативные операции при раке желудка в областном онкологическом диспансере становились повседневной практикой (1999-2009 гг.) с периодом, когда они практически не выполнялась- (1960-1998 гг.).

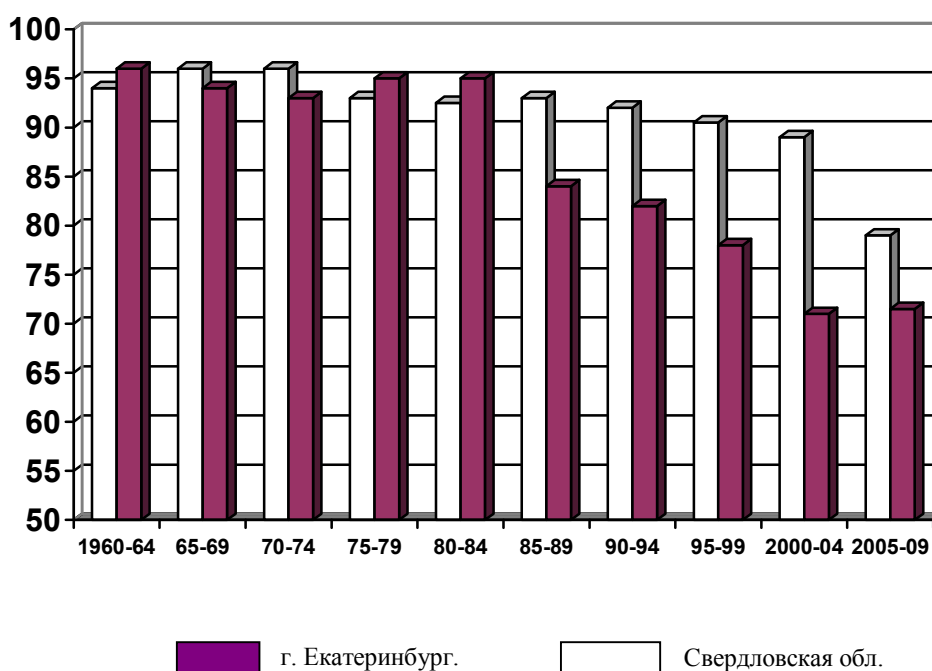


Рис. 3. Динамика относительной смертности при раке желудка в Свердловской области и г. Екатеринбурге за период с 1960 г. по 2009 гг.

До середины 1980-х гг. этот показатель был стабильно высок в обеих изучаемых группах и находился в пределах 92-95%. Уровень смертность лишь немного уступал заболеваемости. Затем отмечается тенденция к снижению этого отношения. Однако, в области, этот процесс происходил значительно более медленно, чем в г. Екатеринбурге. Так, если в конце 80-х гг. относительная смертность при раке желудка в Екатеринбурге и Свердловской области составляла 83,7% и 92,9% соответственно, то в 2000-04 гг. этот показатель снизился до 70,3% и 89,2% соответственно. В 2005- 09

гг. этот разрыв немного уменьшился за счет того, что с каждым годом возрастает количество областных пациентов, прооперированных в ООЦ и показатель относительной смертности в г. Екатеринбург составляет 71,5%, а в Свердловской обл. 79%. Таким образом к настоящему времени в г.Екатеринбурге относительная смертность при раке желудка на 7,5% ниже, чем по области ( $p < 0,001$ ), что видно из диаграммы рис.3.

Но, различия в динамике относительной смертности могли являться результатом различий в динамике первичной запущенности рака желудка.

Изучив их показатели на основании удельного веса IV клинической группы, мы получили что в и области и в городе Екатеринбурге первичная запущенность до 2000 г. была почти одинаковой (45,9% -46,5%). В прежние годы наиболее объективным индикатором первичной запущенности рака желудка мы считали годовую летальность. Её динамика была параллельной клинически устанавливаемой запущенности, но числовое значение всегда было выше. В последнее же десятилетие динамика этих показателей стала различаться. Количество пациентов с IV стадией рака желудка, выявленных в г. Екатеринбурге, незначительно меньше, чем в области. За последние 10 лет эта разница в среднем составила 2,7% ( $p > 0,05$ ). А различие в годовой летальности при раке желудка в между городом и областью с 2000 г. по 2004 г. составило 15,8%, а с 2005 г. по 2009 г. 10,7% в пользу г. Екатеринбурга ( $p < 0,001$ ). С освоением расширенных, комбинированных и паллиативных операций, гипертермохимиотерапии, применяемых у больных раком желудка IV стадии, показатель годовой летальности перестал отражать первичную запущенность при этой локализации рака. Его динамика стала показателем успешности паллиативной помощи этому контингенту больных.

Но снижению относительной смертности в г.Екатеринбурге могли способствовать и такие факторы, как ускорение распознавания заболевания, или изменения в благоприятную сторону его характеристик. Поэтому далее

мы изучили, как менялись, вышеназванные факторы, в указанные промежутки времени.

Сроки установки диагноза включают в себя время от начала заболевания до первичного обращения и длительность периода обследования.

В настоящее время в течение одного месяца диагноз устанавливается у достоверно меньшего числа больных (на 63%), чем это было в 1960-е годы. В то же время доля пациентов, диагноз которым был установлен в срок от 4 до 6 месяцев, увеличилась почти на половину (45,1%) ( $p < 0,001$ ). То есть в последние годы в г. Екатеринбурге начало лечения рака желудка более ранним не стало. В среднем сроки до установления диагноза как в 60 годы, так и в наше время составляют 4 месяца.

При исследовании динамики частоты локализаций опухолевого процесса в желудке выявлены отрицательные тенденции. В течении исследуемого периода произошло достоверное увеличение количества случаев рака проксимальных отделов желудка (кардиального и субкардиального отделов) – на 17,7%. Более чем в 5 раз выросло количество пациентов с субтотальным поражением желудка ( $p < 0,001$ ). В то же время, произошло уменьшение частоты рака средней и, особенно, дистальной трети желудка (на 8,5% и 30,5% соответственно).

Одним из важнейших факторов, определяющих прогноз при раке желудка, является гистологический вариант и степень дифференцировки клеток опухоли. В 1960-е годы аденокарциномы высокой и умеренной степени дифференцировки составляли более половины всех раков желудка, тогда как в настоящее время их частота снизилась в 3,3 раза, составляя лишь 17,2% (различия достоверны,  $p < 0,001$ ). Напротив, частота низкодифференцированных вариантов за исследуемый период значительно увеличилась – сейчас это более двух третей всех типов рака (75,2%) ( $p < 0,001$ ). При этом, в 1,6 раза увеличилась доля опухолей с крайней степенью агрессивности (перстневидно-клеточный и недифференцированный

рак в современной классификации), доля которых в настоящее время составляет более 20% ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, результаты исследования динамики характеристик рака в желудке говорят о том, что они не только не улучшились и не стабилизировались, но даже ухудшились. Следовательно, снижение относительной смертности при раке желудка в последнее время произошло не за счет уменьшения сроков диагностики, и не за счет снижения агрессивности заболевания.

## **ВЫВОДЫ**

1. Непосредственные результаты хирургического лечения местно-распространенного и диссеминированного рака желудка IV стадии после различных вариантов лечения (послеоперационные осложнения и летальность у пациентов с местно-распространенным раком желудка составляют 15,7% и 2,8% соответственно, а с диссеминированным после паллиативных 14% и 3,8%) можно считать вполне приемлемыми, хотя и требующими дальнейших мероприятий по их снижению.
2. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов местно-распространенным раком желудка IV стадии следующие: 1-, 3- и 5-летняя выживаемость 77%, 46% и 32% соответственно, медиана выживаемости 29 мес., что позволяет считать оперативную тактику в этих случаях оправданной.
3. Отдаленные результаты оперативного и комплексного лечения диссеминированного рака желудка (1, 3 и 5 летняя выживаемость 67%, 21% и 17% соответственно, медиана 16 мес.) вполне оправдывают расширенные и комбинированные операции.
4. Внутривентрикулярная гипертермическая химиотерапия не ухудшает непосредственные и улучшает отдаленные результаты паллиативных операций в расширенном и комбинированном объеме.

5. Активная хирургическая тактика по отношению к больным с местно-распространенным и диссеминированным раком желудка IV стадии положительно сказывается на смертности от этого заболевания в г. Екатеринбурге.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При выявлении местно-распространенного рака желудка IV стадии пациенту при наличии показаний рекомендовано выполнение комбинированной операции с резекций пораженных органов и лимфодиссекцией D2.
2. При субтотальном и тотальном местно-распространенном раке желудка с типом роста Borrmann IV рекомендуется выполнение верхней левосторонней эвисцерации брюшной полости.
3. Пациенты с канцероматозом p1 и p2 должны рассматриваться как кандидаты для проведения паллиативной операции с внутрибрюшной гипертермической химиотерапией.
4. Пациенты с единичными метастазами в парааортальные лимфоузлы и печень должны рассматриваться как кандидаты для проведения паллиативных операций.
5. После выполнения паллиативных операций пациентам необходимо дальнейшее проведение системной химиотерапии.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Анализ непосредственных результатов стандартных и комбинированных гастрэктомий //Уральское медицинское обозрение.- Екатеринбург, 2000.-№3-4 (30- 31).- С.96-97.
2. Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Анализ непосредственных результатов стандартных и комбинированных гастрэктомий //Материалы Всероссийской конференции «Вопросы диагностики и лечения рака пищевода и кардиального отдела желудка». Екатеринбург, 2001.- С.30.

3. Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Лечение местно- распространенного рака желудка //Материалы 17 Свердловской областной конференции онкологов. - Екатеринбург, 2005.- С.245- 247.
4. Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Операции с расширенной лимфодиссекцией в хирургическом лечении рака желудка //Материалы 17 Свердловской областной конференции онкологов. - Екатеринбург, 2005.- С.247- 249.
5. Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Комбинированные операции при местно- распространенном раке желудка //Материалы 17 Свердловской областной конференции онкологов. - Екатеринбург, 2005.- С.250- 251.
6. Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Результаты хирургического лечения рака желудка у лиц пожилого и старческого возраста. //Материалы 17 Свердловской областной конференции онкологов - Екатеринбург, 2005.- С.251- 253.
7. Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Первый опыт применения внутрибрюшной гипертермической химиотерапии //Материалы 17 Свердловской областной конференции онкологов. - Екатеринбург, 2005.- С.256- 257.
8. Истомин Ю.В., Салоутин М.В., Киселев Е.А., Голоднов В.А., Никитин С.В., Укусников В.А. Хирургическое лечение распространенного рака желудка //Материалы 6-го Всероссийского съезда онкологов.- Ростов-на-Дону, 2005.- С.267- 268.
9. **Шаманский В.Б., Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Расширенная лимфодиссекция в хирургическом лечении рак желудка //Паллиативная медицина и реабилитация.- 2005.- №2.- С.58.**
10. **Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Лечение местно- распространенного рака желудка //Паллиативная медицина и реабилитация.- 2005.- №3.- С.37- 38.**
11. **Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Результаты хирургического лечения у больных старше 70 лет //Паллиативная медицина и реабилитация.- 2005.- №3.- С.37- 38.**

12. Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Комбинированные операции при местно- распространенном раке желудка //Паллиативная медицина и реабилитация.- 2006.- №1.- С.43.
13. Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Первый опыт применения интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии с гипертермией //Паллиативная медицина и реабилитация.- 2006.- №1.- С.44.
14. Истомин Ю.В., Киселев Е.А., Истомин Д.Ю. Патент РФ №79425 от 20.02.2008 на полезную модель «Аппарат для гипертермической химиоперфузии».
15. Берзин С.А., Истомин Ю.В., Киселев Е.А. Непосредственные и отдаленные результаты лечения местно- распространенного рака желудка IV стадии //Уральский медицинский журнал.- 2010.- №12.- С.5-10.
16. Киселев Е.А., Истомин Ю.В., Берзин С.А. Непосредственные и отдаленные результаты лечения метастатического рака желудка //Уральский медицинский журнал.- 2010.- №12.- С. 26- 29.



