

На правах рукописи

**Иванов Александр Игоревич**

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ  
РАСПРОСТРАНЕННЫМ И ДИССЕМНИРОВАННЫМ РАКОМ  
ЖЕЛУДКА**

14.01.17 - хирургия

14.01.12 - онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2013

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор

**Хвастунов  
Роман Александрович**

Официальные оппоненты:  
доктор медицинских наук, профессор  
руководитель отделения онкоурологии  
Ростовский научно-исследовательский  
онкологический институт

**Шевченко  
Алексей Николаевич**

доктор медицинских наук доцент  
кафедры госпитальной хирургии,  
Волгоградский государственный  
Медицинский университет

**Климович  
Игорь Николаевич**

Ведущая организация: ФГБУ «Российский Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН

Защита состоится «\_\_\_» октября 2013г. в 10 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.03 по присуждению ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России: 400131, Волгоград, ул. Павших Борцов, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Волгоградский Государственный Медицинский Университ» Минздрава России (400131, Волгоград, ул. Павших Борцов, 1).

Автореферат разослан «\_\_\_» сентября 2013г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор

**Вейсгейм  
Людмила Дмитриевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Рак желудка является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире с уровнем ежегодной выявляемости около 1 млн. случаев.

В Российской Федерации в 2010 году заболеваемость составила 26,4 на 100 тысяч населения. Рак желудка остается основной причиной смертности от злокачественных новообразований, как в России, так и в некоторых странах мира. Каждый год в нашей стране учитывается около 37 тысяч новых случаев, что составляет более 11% от всех злокачественных опухолей, и регистрируется 45 тысяч смертей. От 60% до 90% пациентов, появляются в поле зрения онкологов в III – IV стадиях заболевания.

Радикальное лечение возможно лишь у трети вновь выявленных больных, в остальных случаях оно является условно радикальным или паллиативным. Результаты операций больных раком желудка III и IV стадии, остаются неудовлетворительными: 5-летняя выживаемость составляет менее 20% и 5% соответственно.

В этих условиях весьма актуальны разработки интенсивных схем комбинированного лечения местно-распространённого и диссеминированного рака желудка, включающих в себя расширившиеся возможности современной хирургии и химиотерапии с приемлемыми показателями периоперационной morbidity и химиотерапевтической токсичности.

**Целью настоящего исследования** явилось увеличение продолжительности жизни больных распространенным и диссеминированным раком желудка за счет дифференцированного применения нового комбинированного подхода к лечению, сочетающего настойчивую хирургическую циторедукцию с возможностями современной химиотерапии.

Поставленная цель достигалась решением следующих **задач**:

1. Изучить непосредственные результаты циторедуктивных гастрэктомий в сравнительном аспекте с исходами традиционных паллиативных резекций желудка и доказать безопасность и онкологическую целесообразность расширения объема циторедуктивных вмешательств.
2. Изучить клинико-экономические аспекты комбинированного лечения по схеме: циторедуктивная операция + полихимиотерапия доксорубицином, цисплатиной и фторурацилом.
3. Изучить клинико-экономические аспекты комбинированного лечения по схеме: циторедуктивная операция + монокимиотерапия кселодой.
4. Проанализировать выживаемость и среднюю продолжительность жизни больных распространенным и диссеминированным раком желудка после различных вариантов паллиативного лечения и сформулировать показания к их дифференцированному применению.

#### **Новизна результатов исследования**

1. Впервые на достаточном клиническом материале проанализированы результаты паллиативных гастрэктомий и операций большего объема, показана их клиническая целесообразность в сравнение с традиционными паллиативными резекциями желудка.
2. Впервые предложен метод комбинированного паллиативного лечения распространенного и диссеминированного рака желудка, сочетающий хирургическую циторедукцию и послеоперационную химиотерапию кселодой. Его отличает меньшая токсичность, большая эффективность и экономичность в сравнение со стандартной схемой полихимиотерапии FAP.
3. Впервые разработан и внедрен метод динамического мониторинга перитонеальных метастазов рака желудка посредством многократных лапароскопий, доказана его эффективность и относительная безопасность.

## **Практическая значимость исследования**

Усовершенствован комплекс технических приемов при выполнении паллиативных расширенных и комбинированных гастрэктомий, позволяющий избежать роста послеоперационных осложнений и летальности.

Разработана программа динамического мониторинга больных раком желудка в процессе комбинированного лечения, позволяющая осуществлять своевременную оценку его результатов.

Внедрена методика динамических лапароскопий после паллиативных операций для оценки результатов химиотерапии у пациентов с перитонеальными метастазами рака желудка.

Разработана схема химиотерапии кселодой в раннем периоде после обширных циторедуктивных вмешательств по поводу рака желудка. Ее внедрение влечет за собой экономию средств здравоохранения, за счет повышения эффективности в сравнение с традиционной полихимиотерапией FAP.

Доказана возможность длительной многолетней химиотерапии кселодой с беспрецедентно высокой эскалацией ее курсовой дозы.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные положения, сформулированные в исследовании, и практические рекомендации внедрены в практику работы Волгоградского областного клинического онкологического диспансера №1, Волгоградского онкологического диспансера №2, на кафедрах онкологии, госпитальной хирургии, хирургии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- Увеличение объема паллиативных операций на желудке до гастрэктомий, включая расширенно-комбинированные и трансплевральные вмешательства, в условиях современного онкологического стационара не ухудшает непосредственных результатов.

- Комбинированное лечение по схеме «циторедуктивная операция + химиотерапия кселодой» отмечается хорошей переносимостью, экономичностью и увеличивает продолжительность жизни больных.

### **Апробация работы**

Материалы работы доложены на Волгоградском областном научном обществе хирургов и онкологов (апрель, 2006г.), международной научно-практической конференции «Препараты фирмы Ф. Хоффман – Ля Рош Лтд. в онкологии» (14-16 октября 2009г. Белек Анталия, Турция), Российской практической конференции «Абдоминальная онкология. Достижения и перспективы» (23 июня 2012 г. Сочи).

Апробация диссертации состоялась 31 мая 2013г. на совместном заседании сотрудников кафедры онкологии с курсом онкологии ФУВ, кафедры госпитальной хирургии, кафедры факультетской хирургии, кафедры хирургии ФУВ с курсом проктологии, кафедры общей хирургии и кафедры хирургических болезней педиатрического и стоматологического факультетов, собрания врачей Волгоградского областного клинического онкологического диспансера №1.

**Публикации:** по теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 7 в журналах рекомендуемых ВАК РФ.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 99 отечественных и 166 зарубежных источников. Работа содержит 23 рисунка и 19 таблиц.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика материала и методов исследования**

Основу нашей работы составили результаты 284 операций при местнораспространенном и диссеминированном раке желудка, из которых 112 (контроль-

ная группа) были выполнены традиционном объеме дистальной резекции желудка, а 172 (основная группа) в объеме гстрэктомий, проксимальных резекций желудка, включая расширенные, комбинированные и трансплевральные их варианты. В 101 случае после операций проведена химиотерапия, из них 48 по схеме FAP, 53 больных получили кселоду.

Хирургический и лекарственный этапы лечения, динамический мониторинг состояния больных осуществляли на базе торакоабдоминального отделения клиники Волгоградского областного клинического онкологического диспансера №1.

Общую характеристику наших наблюдений отличало преобладание мужчин. Их было 178 (62,6±2,9%), женщин – 106 (37,3±2,9%) в возрасте от 24 до 78 лет. Средний возраст составил 57 лет.

Опухоли располагались в антропилорическом отделе у 85 (29,9±2,7%)\_пациентов, в теле желудка – у 91 (32,0±2,8%), в проксимальном отделе – у 10 (3,5±1,1%). Тотальный рак желудка выявили в 43 (15,1±2,1%) случаях, рак культи желудка в 5 (1,7±0,9%) . У 50 (17,6±2,3%) человек обнаружили гастроэзофагеальную опухоль с поражением до нижнегрудного отдела пищевода. Высокодифференцированные аденокарциномы выявлены у 11 (3,8±1,1%), умереннодифференцированные – у 52 (18,3±2,3%), низкодифференцированные – у 167 (58,8±2,9%) пациентов. Перстневидноклеточный рак встретился в 43 (15,1±2,1%), слизеобразующая аденокарцинома - в 11 (3,8±1,1%) случаях.

Стадию заболевания определяли согласно классификации Японской Ассоциации по Раку Желудка (Japanese Gastric Cancer Associations 1998).

По стадиям заболевания больные разделились следующим образом: IIIA – 5 (1,7±0,8%), IIIB – 30 (10,5±1,8%), IV – 249(87,6±2,0%) человек.

В 230 случаях паллиативный характер операции определяло наличие отдаленных метастазов, локализация которых представлена в таблице 1. Еще в 54 - местная распространенность рака желудка, при этом в 31(10,9±1,8%) наблюдении нерадикально удалена первичная опухоль, а в 23 (8,0±1,6%) - ее лимфо-метастазы.

**Локализация отдаленных метастазов у пациентов**

<b>Локализация отдаленных метастазов</b>		<b>Количество наблюдений</b>	
Легкие		4	
Яичники		6	
Метастаз Вирхова		2	
Брюшина	P1	55	96
	P2	30	
	P3	11	
Печень	H1	29	44
	H2	14	
	H3	1	
Забрюшинные л/у		78	
<b>Всего пациентов</b>		<b>230</b>	

Неосложненное течение рака желудка нами отмечено у 95 (33,4±2,8%) пациентов, осложненное – у 189 (66,5±2,8%): со стенозом выходного отдела различной степени выраженности (89), с дисфагией (50), кровотечением (32) и перфорацией опухоли (1). В 17 случаях стеноз кардии, либо привратника желудка сочетался с кровотечением.

Гасрэктомии и проксимальные резекции желудка выполняли чрезбрюшинно 119 раз, абдомино-медиастинальным подходом – 8, трансплевральным – 45. В зависимости от высоты поражения пищевода в последней группе применены: верхнесрединная лапаротомия с торакотомией справа в 5-ом межреберье – 7 (4,0±1,5%) раз, комбинированный абдоминоторакальный подход с торакотомией в 6 – 7-ом межреберье слева в положении на правом боку и среднесрединной лапаротомией – 30 (17,4±2,9%) раз, верхнесрединная лапаротомия с левосторонней торакотомией в 5-ом межреберье в положении больного на спине – 8 (4,6±1,6) раз. Доступ разработан нами для случаев, когда поражение пищевода распознано только после лапаротомии и возникает острая необходимость незапланированного ранее переноса хирургических манипуляций в плевральную полость.

Комбинированные операции выполнены нами у 6 больных контрольной группы. Они составили 5,3±2,1% от их общего числа и включали 2 резекции



печени, 2 резекции ободочной кишки, 2 овариоэктомии. В основной группе процент комбинированных вырастал до 40,1+3,7%. В абсолютных единицах это составило 69 наблюдений, но часть их (32 случая) представлены спленэктомиями. При их исключении насчитываем 37 случаев, когда мы выполняли комбинированные операции с резекцией от одного до четырех смежных с желудком органов, по необходимости резецируя поджелудочную железу с селезенкой (12), печень (7), ободочную кишку (5), перикард и диафрагму (7) яичники (4) и левый надпочечник (4). Этот опыт составил 21,5+2,9% по отношению к численности основной группы, что позволяет нам вновь квалифицировать ее как состоящую из вмешательств повышенной травматичности.

В паллиативных целях мы использовали две модификации резекции. Вариант резекции Billroth II – Hoffmeister – Finsterer применили 103 (91,6+2,6%) раз и способ Roux применили у 9 (8,0+2,6%) пациентов с резидуальными опухолевыми массами в mesocolon.

На реконструктивном этапе основной группы после гастрэктомий эзофаго-энтероанастомоз формировали способом академика М.И. Давыдова «конец пищевода в бок кишки». Паллиативную проксимальную резекцию желудка мы выполнили всего 19 раз, главным образом в рамках трансплевральных операций, соустье пищевода с культей желудка 15 раз формировали «кулисным» способом, а в 4 наблюдениях при явном недостатке пластического материала формировали термино-латеральный эзофагогастроанастомоз по собственной методике (Патент РФ №2248185 от 20.03.05). В 3 (1,7+1,0%) случаях традиционные приемы реконструкции исключала высокая резекция пищевода в границах среднегрудного его отдела и был восстановлен посредством эзофагоколопластики. Мы использовали левую половину ободочной кишки, формируя антиперистальтичекый трансплантат на средних ободочных сосудах.

Схему FAP реализовали традиционными курсами, назначая: 5-фторурацил 300 мг/м<sup>2</sup> в 1-5 дни в/в, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1 день в/в, цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-5 дни в/в. Производили предварительную гидратацию 2,0-2,5 литрами солевых растворов с последующим введением 500 мл маннита для выведения из-

бытка жидкости по окончании сеанса химиотерапии. Повторяли курсы через 3-4 недели исключительно в условиях стационара.

Во второй подгруппе назначали кселоду (капецитабин), в дозе 2500 мг/м<sup>2</sup> в два приема перорально в течение 14 суток. Интервал между курсами составлял одну неделю. Учитывая хорошую переносимость препарата и его удобную таблетированную форму, первый курс химиотерапии проводили в стационаре после операции на 13-15 сутки, в последующем - амбулаторно.

Залогом успешной химиотерапии мы считали жесткое соблюдение рекомендованных дозировок и сроков введения препаратов. Проводили нефиксированное количество курсов химиотерапии до прогрессирования рака желудка, либо до появления симптомов неприемлемой токсичности лечения.

Оценка результативности проводимого лечения выполнялась на основании данных динамического мониторинга больных, среди которых приоритетными являлись методики ультрасонографии и рентгеновской компьютерной томографии. Очевидно, что все они являются малоинформативными при наличии у больных перитонеальной диссеминации. В этой связи нами была внедрена в практику послеоперационная динамическая «second look» лапароскопия, к выполнению которой мы стремились 1 раз в 6-8 месяцев. По этой программе шестнадцати (15,8±3,6%) больным выполнили по одной послеоперационной лапароскопии, девяти (8,9±2,8%) – 2 раза, трем (2,9±2,5%) - трижды.

Предпочитали методику «открытой» лапароскопии, при которой внедрение диагностического порта предваряли пальцевой ревизией брюшной полости во избежание травмы органов на фоне послеоперационного спайкообразования. При первой лапароскопии устанавливали оптический порт, как правило, в нижней правой точке Калька, при второй – в нижней левой, при третьей - в верхней правой. В 6 случаях повторных лапароскопий диагностический порт вводили атипично в подреберных и мезогастральных областях, свободных от спаек по данным предварительной лапароскопии. Затем под визуальным контролем в безопасных местах вводили манипуляционные порты. Ревизию сопровождали обязательной биопсией видимых диссеминатов, при их отсутствии осуществля-

ли смывы с брюшины. Действуя таким образом, мы ни разу не получили травмы органов брюшной полости и не совершили ни одной конверсии к лапаротомии для устранения осложнений.

Для оценки экономической эффективности химиотерапии мы использовали метод *"стоимость - эффективность"* (*cost effectiveness analysis – CEA*). При проведении данного типа анализа для каждой схемы лечения рассчитывали соотношение затраты/эффективность по формуле:  $CEA=DC/Ef$ ,

где CEA-соотношение "стоимость-эффективность",

DC- прямые затраты (direct costs),

Ef- эффективность лечения (effectiveness).

Расчет выживаемости производили методом Kaplan-Meier, достоверность различий выживаемости определяли log-rank - тестом.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В послеоперационном периоде мы получили осложнения у 37 (13,0+2,0%) пациентов: у 13 (11,6+3,0%) после 112 субтотальных дистальных резекций желудка и у 24 (13,9+2,6%) после 172 гастрэктомий и операций большего объема, ( $p>0,05$ ) и на этом основании сформулировали положение о допустимости расширения объема паллиативных операций в специализированных стационарах. Среди заболеваний послеоперационного периода преобладали осложнения хирургического профиля. Они составили 62,1+0,8% - 23 наблюдения на 37 общих случаев. В группе контроля мы получили 6 (5,3+2,1%) подобных случаев, в основной - 17 (9,8+2,3%), без статистически достоверных различий ( $p>0,05$ ). Самыми грозными из них были 2 случая разгерметизации пищеводных соустьев с одним летальным исходом. В целом риск развития несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза после паллиативных операций в нашей клинике составил 1,2+0,8%.

Всего летальными оказались 2 случая: по одному (0,6+0,6%) в основной группе по причине несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза и в контрольной группе (0,9+0,9%) вследствие инфаркта миокарда.

Госпитальный период после резекций желудка составил 9,2+1,7 суток, по-

сле гасрэктомий - 13,1+4,8 суток. При этом максимальные сроки реабилитации потребовались пациентам, перенесшим трансплевральные операции - 15,7+6,2 суток. Таким образом, почти всегда после паллиативных резекций желудка и гастрэктомий, включая трансплевральные, мы своевременно завершили восстановительный период после операции и не задерживали начало химиотерапии.

Лишь трижды (2,6+1,5%) у больных контрольной группы мы не смогли приступить к химиотерапии и своевременно. Причинами явились послеоперационный инфаркт миокарда (1) и острое нарушение мозгового кровообращения (2). В основной группе выбыли из протокола комбинированного лечения 2 (1,2+0,8%) человека в связи с фатальной несостоятельностью пищевода соустья (1) и поддиафрагмальным абсцессом (1).

Удовлетворительную переносимость комбинации фторурацила, доксорубицина, платины продемонстрировали 24 (50,0+7,2%) человека. Еще 17 (35,4+6,9%) больных на фоне введения препаратов отмечали постоянную тошноту и рвоту до 5-6 раз в сутки, что требовало дезинтоксикационной терапии и назначения антиэметиков. Для этого 7(14,5+5,1%) пациентов госпитализированы между курсами. Мы наблюдали 6 (18,7+5,6%) эпизодов стойкой лейкопении с депрессией лейкоцитов ниже  $2,0 \times 10^9$ . У всех больных, получавших полихимиотерапию по схеме FAP - развилась аллопеция. В итоге количество законченных сеансов химиотерапии варьировало от 3 до 22, составив в среднем, 7 на одного больного.

Тринадцать (27,0+6,4%) человек завершили лечение по причине непереносимых и жизнеугрожающих осложнений, 35 (72,9+6,4%) - по причине прогрессирования рака желудка. Срок прослеживания всех пациентов превышал 1 год.

Средняя курсовая доза кселоды составила  $30000 \text{ мг/м}^2$ , минимальная -  $150000 \text{ мг/м}^2$  (5 курсов), максимальная -  $638400000 \text{ мг/м}^2$  (152 курса). Спектр токсичных проявлений был значительно уже, чем при полихимиотерапии в предыдущей группе. Ладонно-подошвенный гиперкератоз проявлялся у всех пациентов. Но лишь, у одной (1,8+1,8%) пациентки его проявления третьей степени, что потребовало редукции дозы на 25%. У 2(3,7%) больных спустя 4

месяца и 6 курсов отказ от лечения был продиктован манифестацией симптомов гастроинтестинальной токсичности.

Мы располагаем редким наблюдением, когда пациентка в возрасте 24 лет оперирована в нашей клинике в объеме чрезбрюшинной гастропанкреатоспленэктомии с лимфодиссекцией D2 по поводу рака желудка T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>1</sub> с перитонеальными метастазами P2. В последующем она получила 152 курса химиотерапии кселодой, перенесла две динамические лапароскопии и двустороннюю овариоэктомию по поводу метастазов Крукенберга. В настоящее время лечение продолжается на фоне легкого ладонно-подошвенного гиперкератоза, без признаков прогрессирования рака желудка.

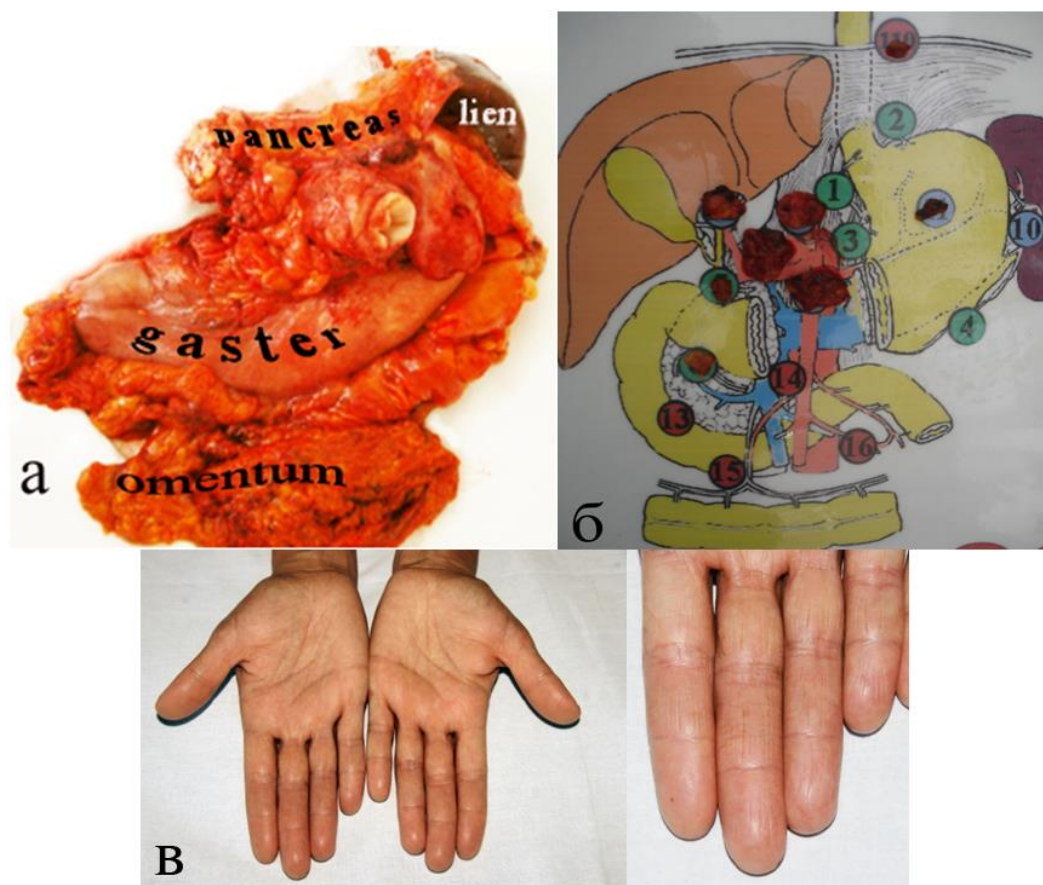


Рис.1. а) препарат после паллиативной гастропанкреатоспленэктомии,

б) интраоперационный планшет с удаленными лимфоузлами.

в) состояние ладоней с минимальными проявлениями гиперкератоза.

Всего из 53 человек, перенесших паллиативное хирургическое вмешательство и химиотерапию кселодой 2 (3,7+2,6%) завершили лечение в связи с токсичностью препарата, 49 (92,4+3,6%) - по причине прогрессирования рака же-

лудка, 2 (3,7+2,6%) продолжают лечение, получив от 23 до 152 курсов химиотерапии в сроки от 16 месяцев до 8 лет.

Кселода продемонстрировала ряд существенных преимуществ, в сравнение с полихимиотерапией FAP. Она адаптирована для длительного амбулаторного приема и, как правило, не требует госпитализации больных, имеет узкий спектр токсичности, низкую частоту дозопонижающих осложнений и малый процент незавершенности лечения - 3,7+2,6% - против (25,0+6,2%) в группе FAP.

Объективный ответ на химиотерапию получен у 8(16,6+5,4%) больных при лечении по схеме FAP и в 25(47,1+6,9%) наблюдениях при приеме кселоды.

Фармакоэкономический критерий «стоимость-эффективность» для полихимиотерапии FAP составил 1752 руб/мес, для кселоды - 1084 руб/мес. Мы пришли к выводу, что относительно невысокую стоимость цитостатиков схемы FAP нивелирует большие затраты на подготовительное и сопроводительное лечение, резко повышающие итоговую стоимость лечения. Напротив, относительно высокая закупочная цена кселоды без дополнительных затрат дает ежемесячную экономию в 684 рубля и лучшие соотношения показателя «стоимость-эффективность» рис. 2.

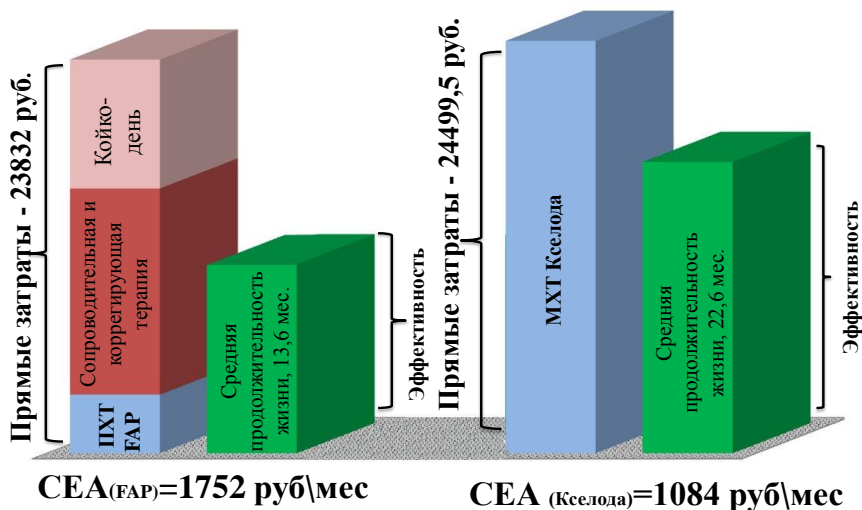


Рис. 2. Диаграмма расчета показателя CEA

Отдаленные результаты прослежены у 273 (96,1%) из 282 больных получивших хирургическое и комбинированное лечение. Средняя продолжительность жизни после резекций желудка и гастрэктомий составила 11,5+0,6 месяцев, этот же показатель у больных, перенесших паллиативное комбинированное лечение, оказался равным 18,0+1,5 месяцам ( $p<0,05$ ). Прирост продолжительности жизни ощутимее в сравнение с исходами симптоматических и пробных лапаротомий, когда сроки дожития составляют в среднем 4,2+0,2 месяца.

У 183 больных после хирургического лечения 1-, 2-, 3-летняя выживаемость составила 46,8+3,7%, 13,1+2,5% и 5,7+1,7% соответственно, при средней продолжительность жизни 11,5+0,6 месяцев. После паллиативных дистальных резекций желудка пациенты в среднем жили 10,3+1,5 месяца, после гастрэктомий и операций большего объема - 13,2+3,5 месяца. Данные различия не являются достоверными. Таким образом, сам по себе объем оперативного вмешательства не оказывает существенного влияния на отдаленные результаты лечения, но разумное его расширение, способствует повышению курабельности больных метастатическим раком желудка.

В группу с перитонеальными метастазами было включено 57 пациентов. Средняя продолжительность их жизни составила 9,4+0,7 месяцев. Подтвердились худшие прогнозы у пациентов с P3 диссеминацией, среди которых ни один не пережил годичный рубеж. Их продолжительность жизни практически не отличалась от таковой у больных без циторедукции. Напротив, при P1 диссеминации сроки дожития после удаления первичной опухоли достоверно превысили результаты пробных лапаротомий и составили 10,7+0,7 месяцев ( $p<0,05$ ). При диссеминации P2 результаты были скромнее - 6,3+1,0 месяц, а различия находились на границе со статистической достоверностью ( $p=0,05$ ).

Из восемнадцати больных с печеночными метастазами рака желудка, 12 имели одиночные. Средняя продолжительность жизни в этой группе составила 10,4+1,2 месяца и достоверно превысила исходы симптоматических операций.

При наличие неудалимых метастазов в лимфатических узлах забрюшинного пространства из 47 пациентов 1 год пережили 23,4+6,2% больных, два года –

8,5+4,1%. Трехлетней выживаемости не зарегистрировано. Продолжительность жизни больных составила 7,5+0,5 месяцев, что тем не менее выше ( $p<0,05$ ) группы симптоматических и пробных лапаротомий.

В 59 случаях паллиативного R2 удаления местнораспространенных раков желудка 1, 2, 3 – х летняя выживаемость составила 64,4+6,2%, 23,7+5,5% и 16,9+4,9% соответственно, а средняя продолжительность жизни – 11,3+0,8 месяцев. Необходимо отметить, что это единственная группа пациентов хирургического лечения, в которой зафиксирован факт 3- х летней выживаемости больных.

Проведенный клинический анализ позволил нам сформулировать показания к выполнению паллиативных операций. Условно их можно разделить на прямые и косвенные.

А – прямые показания, когда операция обеспечивает статистически достоверное, почти двукратное, увеличение продолжительности жизни пациентов.

1. наличие единичных диссеминатов в верхнем этаже брюшной полости – P1-метастазы.

2. наличие одиночного метастаза в печени – H1.

3. резидуальный фрагмент опухоли в минимальном объеме.

В – косвенные показания, когда увеличение продолжительности жизни больных менее выражено и достигается непостоянно. Тем не менее, прирост продолжительности жизни достоверен, либо находится на границе статистической достоверности.

1. наличие диссеминации в обоих этажах брюшной полости – P2.

2. единичные метастазы в печени – H2-метастазы.

3. резидуальные забрюшинные лимфометастазы N3M1.

В группе комбинированного лечения 1, 2, 3 – летняя выживаемость была равна, соответственно, 67,2+5,7%, 22,3+5,1%, 8,9+3,5%, а средняя продолжительность жизни (18,0+1,5 месяцев), она достоверно ( $p<0,05$ ) превысила продолжительность жизни больных, подвергшихся чисто хирургическому лече-



нию. Необходимо отметить, что 5 (4,9±2,1%) пациентов в этой группе пережили пятилетний рубеж.

Ощутимым эффектом адьювантной химиотерапии стал рост средней продолжительности жизни больных с перитонеальными метастазами P1 с 10,7±0,7 месяцев до 19,2±3,6 месяцев ( $p<0,05$ ), при P2 – с 6,3±1,0 до 17,7±1,2 месяцев ( $p<0,05$ ), при одиночном печеночном метастазе H1 с 10,4±1,2 месяцев до 15,8±1,2 месяцев ( $p<0,05$ ), при единичных H2 метастазах с - 7,2±2,0 месяцев до 13,5±2,1 месяцев ( $p<0,05$ ), при R2 остаточной опухоли – с 7,5±0,5 месяцев до 21,3±2,2 месяцев ( $p<0,05$ ).

Дальнейший анализ был проведен в изолированных группах химиотерапии FAP и кселоде. Продолжительность жизни с применением кселоде возросла до 15,2±2,3 месяцев при H2; до 19,4±1,6 месяцев при H1; до 19,6±2,1 месяцев – при P2; до 23,5±4,1 месяцев при P1; до 22,7±2,1 месяцев – при R2 резидуальных опухолях.

В итоге мы сформулировали прямые показания к комбинированному лечению больных распространенным раком желудка, когда достигается достоверный ( $p<0,05$ ) прогресс в отдаленных результатах:

1. Диссеминация по брюшине верхнего этажа брюшной полости P1.
2. Диссеминация в двух этажах брюшной полости P2.
3. Одиночный метастаз в печени H1.
4. Единичные метастазы в печени H2.
5. Резидуальные забрюшинные лимфометастазы N3M1.

Перечень показаний расширен по сравнению с предикторами паллиативных резекций и гастрэктомий за счет потенциала послеоперационной химиотерапии и, главным образом, кселоде.

## **ВЫВОДЫ**

1. Циторедуктивные гастрэктомии в том числе расширенные, комбинированные и трансплевральные не увеличивают частоту послеоперационных осложнений (13,9±2,6% против 11,6±3,0%) и летальности (0,6±0,6% против 0,9±0,9%) в сравнении с исходами традиционных паллиативных ре-

зекций желудка. Они устраняют осложнения рака желудка и создают предпосылки для химиотерапии.

2. Полихимиотерапия FAP после хирургической циторедукции сопровождается частыми осложнениями ( $50,0 \pm 7,2\%$ ) и редким объективным ответом опухоли на лечение  $16,6 \pm 5,4\%$ . Коэффициент «стоимость-эффективность» составляет 1752 руб/мес.
3. Монохимиотерапия кселодой после циторедуктивных операций демонстрирует клинико-экономические преимущества перед FAP: регистрируются единичные осложнения при ответе опухоли на лечение у  $47,1 \pm 6,9\%$  больных и лучшим соотношением «стоимость-эффективность» 1084 руб/мес.
4. Паллиативные вмешательства в самостоятельном виде увеличивают среднюю продолжительность жизни больных до  $11,5 \pm 0,6$  месяцев в сравнение с симптоматическими операциями ( $4,2 \pm 0,2$  месяца,  $p < 0,05$ ). Кселода в адьювантном режиме пролонгирует жизнь пациентов до  $22,6 \pm 2,7$  месяцев ( $p < 0,05$ ), в отличие от комбинации - FAP, достоверно не влияющей на продолжительность жизни после циторедуктивных вмешательств ( $13,6 \pm 1,0$  месяцев,  $p > 0,05$ ).
5. Циторедуктивные вмешательства показаны при ограниченной P1 диссеминации, единичных N1 метастазах в печени, резидуальной R2 опухоли желудка, когда они увеличивают продолжительность жизни больных. В комбинацией с кселодой эти показания расширяются за счет случаев диссеминации по двум этажам брюшины P2, единичных метастазах в печени N2 и забрюшинных лимфометастазах, когда регистрируется достоверный прирост сроков жизни.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Динамический мониторинг неизмеряемых перитонеальных метастазов после паллиативных резекций желудка и гастрэктомий следует осуществлять каждые 6-12 месяцев посредством лапароскопии,

многократно используя прием «открытого» внедрения первого лапаропорта в нетипичных местах, удаленных от рубцов после операции и после предшествующих лапароскопий.

2. Послеоперационную химиотерапию кселодой возможно проводить полноценными курсами с 10-14 суток неосложненного периода после обширных циторедуктивных операций в стандартных дозировках без увеличения интервалов между курсами.
3. Критериев отмены неосложненной химиотерапии при распространенном и диссеминированным раке желудка не разработано. При оптимальной переносимости возможна многолетняя (более 7 лет) монотерапия кселодой нередуцированными курсами.

#### **РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Непосредственные результаты гастрэктомий и операций большого объема // Современные технологии в онкологии: Материалы VI Всероссийского Съезда онкологов. Том I. – М., 2005. – С. 154-155. (соавт.: Хвастунов Р. А.).
2. Паллиативные гастрэктомии и операции большого объема при раке желудка // Материалы конференции, посвященной 100-летию ОКБ. – Волгоград, 2005. – С. 62-63. (соавт.: Хвастунов Р. А., А.Ю. Ненарокомов., А.Ю. Мудрый.).
3. Хирургические альтернативы гастростомий в лечении стенозирующих опухолей кардиоэзофагеального перехода // Вопросы клинической онкологии: Сб. Научн. Трудов. – Волгоград, 2005. – С. 118-124 (соавт.: Хвастунов Р. А., А.Ю. Мудрый., А.Ю. Ненарокомов., А.Ю. Шерешков.).
4. Комбинированное лечение рака желудка с перитонеальными метастазами // Материалы IV Съезда онкологов и радиологов СНГ. – Баку, 2006. – С. 180 (соавт.: Хвастунов Р. А.).
5. **Расширенная D3 лимфодиссекция в хирургическом лечении рака желудка // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2007, №12. – С.34-38. (соавт.: Хвастунов Р. А., Шерешков, Широков О.В., Мудрый А. Ю., Данилов С.П.).**

6. Эволюция хирургических доступов при кардиоэзофагеальном раке // Материалы III Съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. С. 112 (соавт.: Хвастунов Р. А., Шерешков А. Ю.).

7. Критерии радикальности в хирургии рака желудка // Материалы Съезда онкологов СНГ – Минск 2005. С. 159 (соавт.: Хвастунов Р. А., Шерешков А.Ю В., Бегретов Т.Б.).

8. Проблемы изучения качества жизни в онкологии // Результаты и перспективы модернизации российского медицинского образования и адаптации к международным стандартам. – 2009. – С.175-178. (соавт.: Хвастунов Р. А., Ненарокомов А.Ю, Мудрый А. Ю.).

9. Непосредственные, ближайшие функциональные и отдаленные результаты чрезбрюшинных радикальных операций при раке желудка // Вопросы клинической онкологии: Сб. Научн. Трудов. – Волгоград, 2005. – С. 64-73 (соавт.: Шерешков А. Ю., Безруков Т.Б.)

10. Комбинированное лечение диссеминированного рака желудка // Вопросы клинической онкологии: Сб. Научн. Трудов. – Волгоград, 2005. – С. 85-93.

**11. Современные подходы к паллиативному лечению рака органов желудочно-кишечного тракта // Вестник ВолГМУ. – 2008, №3(27). – С.9-15. (соавт.: Ненарокомов А.Ю., Мудрый А.Ю.).**

12. Хирургическая коррекция осложнений запущенного рака желудка // Онкология: теория и практика. Тобольск 2004 - №2-3 С. 83-84. (соавт.: Хвастунов Р. А., Ненарокомов А.Ю.).

13. Непосредственные и ближайшие результаты паллиативных резекций желудка и гастрэктомий // Материалы конференции посвященной 65-летию кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии. ВолГМУ 2004г. С 205-206. (соавт.: Хвастунов Р. А., Ненарокомов А.Ю.).

14. Паллиативное хирургическое лечение распространенного и диссеминированного рака желудка // Волгоградский научно-медицинский журнал 2012 - №1 – С30-33 (соавт.: Хвастунов Р. А., Ненарокомов А. Ю., Мудрый А.

Ю.).

**15. Возможности паллиативной хирургии в лечении кардиоэзофагеального рака // Вестник ВолГМУ. – 2012, №2(42). – С.107-111 (соавт.: Хвастунов Р. А., Мудрый А.Ю., Ненарокомов А. Ю.).**

**16. Хирургическое паллиативное и симптоматическое лечение распространенных опухолей кардиоэзофагеального перехода // Креативная хирургия и онкология – 2012 №3 – С14-17 (соавт.: Хвастунов Р. А. Мудрый А.Ю, Ненарокомов А.Ю., Мишарев С.С., Козлов М.В.).**

**17. Длительный эффект комбинированного лечения метастатического рака желудка// Современная онкология - 2012 №1 – С – 24-26(соавт.:Хвастунов Р. А.).**

**18. Паллиативное хирургическое лечение распространенного и диссеминированного рака желудка// Вестник ВолГМУ – 2012 №4 – С – 74-77 (соавт.: Хвастунов Р.А., Ненарокомов А.Ю., Мудрый А.Ю.).**

**19. Циторедуктивные операции в комбинации с химиотерапией в лечение распространенного и диссеминированного рака желудка [Электронный ресурс]//Креативная хирургия и онкология. 2012 № 4. (13.12.2012) <http://eoncolog.com/?p=2967> (дата обращения: 12.12.2012).**

**20. Кселода в комбинации с циторедуктивной хирургией в лечении распространенного рака желудка// Онкология им. Герцена – 2012 №3 С 11–15 (соавт: Хвастунов Р. А., Девятченко Т.Ф.).**