

УДК 616.37-089+616.33-006.6-089

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА С РЕЗЕКЦИЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**И.В. Михайлов, О.А. Голубев, С.Л. Ачинович, В.М. Бондаренко**

**Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельское областное патологоанатомическое бюро  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

Изучены отдаленные результаты 110 комбинированных операций с дистальной или проксимальной панкреатэктомией при местнораспространенном раке желудка (РЖ). Наблюдаемая пятилетняя выживаемость больных составила 30,1%, медиана выживаемости — 28,6 месяца. Резидуальная опухоль имела у 16,4% больных и явилась важнейшим фактором прогноза, медиана выживаемости составила в данной группе 4,0 месяца. При диффузном РЖ пятилетняя выживаемость больных была ниже, чем при интестинальном — 16,3% против 36,6% ( $p < 0,05$ ). Расширение лимфодиссекции сопровождалось повышением выживаемости пациентов. Адьювантная химиотерапия резко повышала продолжительность жизни больных, перенесших нерадикальные операции.

Ключевые слова: комбинированные операции, рак желудка, резекции поджелудочной железы.

## THE REMOTE RESULTS OF THE COMBINED OPERATIONS WITH THE PANCREATECTOMY FOR GASTRIC CANCER

**I.V.Mihaylov, O.A.Golubev, S.L.Achinovich, V.M.Bondarenko**

The remote results of 110 combined operations with distal or proximal pancreatectomy for locally advanced gastric cancer (GC) are investigated. The observable five years' survival rate of all patients was 30,1%, a median of survival rate — 28,6 months. 16,4% of patients had residual tumour, its presence was the major factor of the prognosis, the median of survival rate was 4,0 months in the this group. At diffuse GC five years' survival rate of patients were lower, than at intestinal — 16,3% vs. 36,6% ( $p < 0,05$ ). Expansion lymph node dissection was accompanied by increase of survival rate of patients. Adjuvant chemotherapy sharply raised life expectancy of those patients who have transferred palliative resections.

Key words: combined operation, gastric cancer, pancreatectomy.

Несмотря на стабилизацию показателей заболеваемости раком желудка (РЖ) в последнее десятилетие, эта патология по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности от злокачественных новообразований [4]. Более чем у 70% пациентов заболевание диагностируется в поздних (III и IV) стадиях [4]. В последние годы наблюдается повышение частоты агрессивных морфологических форм рака желудка (РЖ) — низкодифференцированной, перстневидноклеточной и муцинозной аденокарциномы, характеризующихся инфильтративным ростом, ранней лимфогенной и перитонеальной

диссеминацией и, в результате, низкой резектабельностью [6,8]. Прорастание РЖ в соседние органы выявляется у 26,6—56,9% больных [1, 5]. Наиболее часто встречается вовлечение в опухолевый процесс поджелудочной железы (ПЖ), поперечной ободочной кишки, левой доли печени и селезенки, причем распространение на ПЖ нередко служит причиной отказа от выполнения радикальной операции [1, 3, 5, 9]. Пятилетняя выживаемость больных местнораспространенным РЖ после радикального лечения составляет 10—26% [2, 5, 7].

### *Материалы и методы*

Изучены отдаленные результаты лечения 110 больных, перенесших

комбинированные операции с резекцией ПЖ по поводу местнораспространенного РЖ в Гомельском областном онкологическом диспансере за период с 1988 по 2002 год. Средний возраст больных составил  $58,8 \pm 9,6$  лет, мужчин среди них было 70, женщин — 40. У 7 (6,4%) пациентов были I и II стадии заболевания (в соответствии с 4 изданием TNM-классификации 1987 г.), у 44 (40,0%) — III и у 59 (53,6%) — IV. Гастрэктомия была выполнена 87 больным (79,1%), в 11 (10,0%) случаях произведена дистальная субтотальная резекция желудка (ДСРЖ), в 7 (6,4%) — проксимальная субтотальная резекция желудка (ПСРЖ) и в 5 (4,5%) — экстирпация культи желудка. Наиболее частой комбинированной операцией была дистальная резекция ПЖ со спленэктомией (95 случаев). Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) выполнена 13 пациентам, тотальная дуоденопанкреатэктомия (ТДПЭ) — 2. Показанием к выполнению комбинированных резекций у большинства больных служило обнаруженное при интраоперационной ревизии вовлечение смежных органов в опухолевый процесс. При гистологическом исследовании истинное врастание в ПЖ подтверждено в 73 (66,4%) случаях, у остальных больных имело место вовлечение ПЖ в парапанкреатический воспалительный инфильтрат. Более чем у половины больных (53,6%) оперативное вмешательство включало резекцию других смежных органов: ободочной кишки, печени, мезоколон, диафрагмы и надпочечника. Лимфодиссекция в объеме D1 выполнена 21 (19,1%) пациентам, D2 — 80 (72,7%), D3 — 9 (8,2%). 40 (36,4%) больным проведено 4—6 курсов адьювантной химиотерапии (ХТ) 5-фторурацилом и 9 (8,2%) — адьювантное химиолучевое лечение (дистанционная лучевая терапия (ЛТ) 28—54 Гр и 4—6 курсов ХТ).

Анализ наблюдаемой выживаемости больных проведен с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft) актуальным методом с использованием таблиц жизни и метода Kaplan-Meier. Для оценки достоверности различий показателей выживаемости применялся критерий Gehan's-Wilcoxon.

#### **Результаты и обсуждение**

Во всей исследуемой группе трехлетняя выживаемость больных составила 59,0%, пятилетняя — 30,1%, медиана выживаемости — 28,6 месяца. Показатели выживаемости были значительно ниже у больных с отдаленными метастазами (табл. 1). Однако среди 13 пациентов с единичными отдаленными метастазами, перенесших оперативное вмешательство без остаточной опухоли, трех- и пятилетняя выживаемость составили 66,5% и 22,2%, медиана выживаемости — 28,0 месяцев. Три года пережил 1 из 4 больных с метастазом в тело поджелудочной железы и 1 пациент с единичными диссеминатами по брюшине большого сальника, 5 лет — 1 больной с солитарным метастазом в левую долю печени. Одна из четырех больных с метастазами в лимфоузлы гепатодуоденальной связки жива в течение 15 лет без признаков рецидива. После операции с неполной циторедукцией все больные с отдаленными метастазами умерли в течение 10 месяцев, медиана выживаемости составила 3,0 месяца ( $p < 0,01$ ). Существенно ухудшало прогноз поражение регионарных лимфоузлов (табл. 1). Влияния на отдаленные результаты операции характера вовлечения смежных органов у пациентов исследуемой группы выявить не удалось — при истинном врастании РЖ в соседние структуры (Т4) и при их воспалительной инфильтрации (Т3) показатели выживаемости достоверно не отличались.

**Таблица 1**

#### **Отдаленные результаты лечения больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса**

Категории TNM, стадия	Количество больных	Пятилетняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес.	Достоверность различий
T3	15	28,8	26,0	p>0,05
T4	93	29,4	33,0	
N0	44	31,9	33,1	p<0,05

N2	57	19,9	16,4	p<0,001
M0	84	36,0	33,4	
M1	26	10,9	6,5	
III стадия	44	35,9	35,8	p<0,05
IV стадия	59	21,9	13,0	

Наблюдалась четкая корреляция выживаемости больных с морфологическим типом опухоли. Среди 110 больных, переживших оперативное вмешательство, интестинальный тип опухоли по классификации Lauren был выявлен у 80 пациентов и диффузный — у 23 (у 7 больных тип опухоли не уточнен). Показатели выживаемости больных при диффузном РЖ были значительно ниже, чем при интестинальном (табл. 2). В определенной степени эти различия можно объяснить преобладанием в группе

диффузного РЖ более распространенных форм заболевания. Так, при диффузном РЖ метастазы в регионарные лимфоузлы были выявлены у 17 (73,9%), а при интестинальном — у 45 (56,3%) пациентов. При III стадии РЖ пятилетняя выживаемость больных с различными морфологическими формами достоверно не отличалась. В то же время при IV стадии заболевания прогноз был значительно хуже у пациентов с диффузными опухолями — ни один из них не пережил пятилетнего срока после операции (табл. 3).

Таблица 2

### Отдаленные результаты лечения больных с интестинальным и диффузным типами рака желудка

Тип опухоли	Количество больных	Пятилетняя выживаемость (%)	Медиана выживаемости (мес.)
Интестинальный	80	36,6	33,3
Диффузный	23	16,3	8,1

*Примечание.* Различия статистически достоверны (p<0,05).

Таблица 3

### Отдаленные результаты лечения больных в зависимости от морфологического типа при III и IV стадиях рака желудка

Стадии РЖ	Типы опухоли	Количество больных	Пятилетняя выживаемость (%)	Медиана выживаемости (мес.)
III	Интестинальный	35	36,7**	36,5**
	Диффузный	7	20,4**	24,9**
IV	Интестинальный	40	30,6*	20,3*
	Диффузный	15	0*	10,5*

*Примечание:* \*Различия статистически достоверны (p<0,05),

\*\*Различия статистически недостоверны (p>0,05).

Среди факторов, связанных с проведенным лечением, наибольшее прогностическое значение имела радикальность оперативного вмешательства, основным критерием которой является отсутствие резидуальной опухоли. Паллиативные вмешательства перенесли 18 (16,4%) больных, большинство из них умерли в течение

ближайшего года после операции. Медиана выживаемости составила 4,0 месяца, одногодичная выживаемость — 16,7%, трехлетняя — 11,1%. Более трех лет прожили двое больных, у которых при плановом гистологическом исследовании выявлены единичные опухолевые клетки в крае резекции пищевода (после операции проведено 6 курсов ХТ 5-фторурацилом).

Пятилетний рубеж после паллиативной операции не пережил ни один больной. В группе пациентов, перенесших радикальные и условно-радикальные операции, медиана выживаемости составила 34,3 месяца, трехлетняя выживаемость 69,0%, пятилетняя — 35,4% ( $p < 0,001$ ). Частота нерадикальных операций коррелировала с морфологическим типом опухоли и была почти в 3 раза выше у больных диффузным РЖ (34,8%), чем у пациентов с интестинальной формой опухоли (12,5%).

Различия выживаемости больных в зависимости от объема вмешательства на желудке (гастрэктомия или субтотальная резекция желудка), характера комбинированной операции, количества резецированных органов были статистически недостоверными.

Пятилетняя выживаемость больных, перенесших комбинированную ПДР, составила 16,2%, медиана выживаемости — 28,8 месяцев. Среди пациентов, которым была выполнена дистальная резекция ПЖ со спленэктомией, эти показатели составили 32,1% и 33,0 месяца ( $p > 0,05$ ). Отдаленные результаты лечения были связаны с объемом иссечения регионарных лимфоузлов. При исключении случаев нерадикальных операций различия были достоверными: при стандартной (D1) и расширенной (D2-D3) лимфодиссекции трехлетняя выживаемость больных составила 56,5% и 71,9%, пятилетняя — 0% и 42,5%, медиана выживаемости 20,5 и 42,5 месяцев ( $p = 0,01$ ).

После изолированного хирургического ( $n=61$ ) и комплексного (операция+ХТ±ЛТ) ( $n=49$ ) лечения пятилетняя выживаемость больных составила 26,6% и 34,6%, медиана выживаемости — 26,2 и 33,0 месяцев,

соответственно (различия недостоверны,  $p > 0,05$ ). У пациентов, получивших послеоперационную ХТ ( $n=40$ ) и послеоперационное химиолучевое лечение ( $n=9$ ), показатели пятилетней выживаемости практически не отличались: 33,2% и 29,0% соответственно ( $p > 0,05$ ). В связи с этим дальнейший анализ результатов адъювантной терапии проведен без выделения подгруппы химиолучевого лечения. Послеоперационная адъювантная терапия резко повышала продолжительность жизни больных, перенесших нерадикальные операции: медиана выживаемости составила 9,5 месяцев при комплексном и 3,5 месяца — при изолированном хирургическом лечении ( $p < 0,05$ ). В случае выполнения радикальных и условно-радикальных операций проведение адъювантной терапии не приводило к достоверному улучшению результатов лечения: пятилетняя выживаемость больных после изолированного хирургического и комплексного лечения составила 28,8% и 37,3%, медиана выживаемости — 29,3 и 33,0 месяцев, соответственно ( $p > 0,05$ ). Однако у больных, получавших адъювантную терапию, распространенность опухолевого процесса была больше: IV стадия рака установлена у 70,0% больных, против 26,9% в группе изолированного хирургического лечения (случаи нерадикальных операций исключены). При сравнении показателей пятилетней выживаемости в группах пациентов с одинаковой стадией РЖ отмечена тенденция (статистически недостоверная,  $p > 0,05$ ) к улучшению показателей при проведении комплексной терапии (табл. 4).

**Таблица 4**

**Пятилетняя выживаемость больных РЖ III и IV стадии при хирургическом и комплексном лечении (исключены случаи паллиативных операций)**

Стадии TNM	Методы лечения				Достоверность различий
	Изолированное хирургическое		Комплексное (операция+ХТ±ЛТ)		
	Кол-во больных	5-летняя выживаемость, %	Кол-во больных	5-летняя выживаемость, %	
III	33	29,1	10	52,5	$p > 0,05$
IV	14	16,6	28	35,5	$p > 0,05$

Показатели пятилетней выживаемости были выше у больных, перенесших комплексное лечение, в случае гистологически подтвержденного врастания опухоли в смежные структуры (т 4) — 50,0% против 23,8% при изолированном хирургическом лечении ( $p < 0,05$ ). Отмечена тенденция к повышению пятилетней выживаемости при комплексном лечении пациентов с поражением регионарных лимфоузлов — 32,2% против 10,0% при хирургическом лечении (различия статистически недостоверны,  $p > 0,05$ ).

### **Выводы**

1. Важнейшим фактором прогноза при местнораспространенном РЖ является резидуальная опухоль, при наличии которой подавляющее большинство больных умирает в течение ближайшего года после операции.

2. Наличие единичных отдаленных метастазов не исключает возможности достижения продолжительной ремиссии при условии их полного удаления в ходе комбинированной операции. Такие операции следует относить к условно-радикальным, их выполнение является онкологически оправданным при интестинальной форме РЖ (2 из 9 больных с этой формой опухоли, имевшие отдаленные метастазы и перенесшие комбинированную операцию с полной циторедукцией, прожили более 5 лет после операции).

3. Характер вовлечения смежных органов в опухолевый процесс (перифокальная воспалительная инфильтрация или истинное прорастание) не оказывает существенного влияния на отдаленный прогноз при условии радикальной резекции. При интраоперационной ревизии достоверно исключить или подтвердить инвазию РЖ в смежные структуры в настоящее время невозможно (при плановом гистологическом исследовании она подтверждается в 66,4% случаев). В связи с этим целесообразно выполнение комбинированной резекции вовлеченных органов, не прибегая к сопряженной с риском нарушения абластики попытке разделения конгломерата.

4. Выполнение расширенной лимфодиссекции существенно повышает

показатели выживаемости больных местнораспространенным РЖ.

5. Диффузный тип РЖ является прогностически неблагоприятным, характеризуется преобладанием распространенных форм и высокой частотой нерадикальных операций. Прогноз особенно пессимистичен при IV стадии диффузного РЖ — 80% пациентов умерли в течение года, ни один из 15 больных не пережил четырехлетнего рубежа после операции.

6. Применение ХТ 5-фторурацилом значительно повышает продолжительность жизни больных РЖ, перенесших паллиативные операции. При отсутствии резидуальной опухоли показаниями к адьювантной ХТ следует считать наличие иссеченных при операции отдаленных метастазов, диффузные формы рака с прорастанием серозной оболочки и наличие регионарных метастазов.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Бутенко А.В.* Комбинированные и расширенные операции при раке желудка. Автореф. дисс. ... д.м.н. — Москва, 1999. — 27 с.
2. *Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н., Марчук В.А.* Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения // Практическая онкология. — 2001. — № 3 (7). — С. 18—24.
3. *Симонов Н.Н., Чарторижский В.А., Евтюхин А.И., Мельников О.Р.* Рациональное обеспечение комбинированных операций при местно-распространенном раке желудка // Вестник хирургии. — 1997. — № 3. — С. 22—25.
4. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь 1988—1999 // Под ред. Е.А. Короткевича. — Минск: НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, 1999. — 162 с.
5. *Тарасов В.А., Виноградова М.В., Клечиков В.З. и др.* Хирургическое лечение распространенных форм рака желудка // Практическая онкология. — 2001. — № 3 (7). — С. 52—58.
6. *Чиссов В.И., Ваиакмадзе Л.А., Бутенко А.В.* Диагностические и лечебно-тактические ошибки при раке желудка // Российский онкологический журнал. — 1996. — № 2. — С. 18—22.
7. *Чиссов В.И., Ваиакмадзе Л.А., Бутенко А.В.* Непосредственные результаты комбинированных операций при раке желудка // Анналы хирургии. — 1997. — № 6. — С. 45—48.
8. *Roukos D.H.* Current status and future perspectives in gastric cancer management // Cancer Treat. Rev. — 2000. — Vol. 26, N 4. — P. 243—255.