УДК 616.33-006.6:616-089+615.28(476)

Ревтович М.Ю.^{1,3}, Красько О.В.², Малькевич В.Т.³¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь² Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, БеларусьReutovich M.^{1,3}, Krasko O.², Malkevich V.³¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus² United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus³ N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

Результаты комплексного лечения рака желудка pT4a-bN0-3M0

Results of Multimodal Management
of pT4a-bN0-3M0 Gastric Cancer

Резюме

Введение. Локорегионарный характер противоопухолевого действия перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии (ИИТХТ), снижая частоту и риск развития канцероматоза, не позволяет предотвратить системное прогрессирование рака желудка (РЖ) после радикального хирургического лечения. Последнее обуславливает необходимость ее комбинации с системной адъювантной полихимиотерапией (АПХТ). Оценка эффективности и целесообразности подобного подхода и была целью настоящего исследования.

Материалы и методы. Материалом для исследования явились 152 радикально оперированных по поводу РЖ (III–IV тип по R. Bormann) пациента, которым в период 2008–2016 гг. были проведены: а) комплексное лечение, включающее радикальную операцию + ИИТХТ (цисплатин 50 мг/м² + доксорубин 50 мг/м², 42 °С, 1 час), 68 пациентов; б) комбинация радикальной операции с ИИТХТ и системной АПХТ (оксалиплатин 100 мг/м² (1-й день курса), капецитабин 1000 мг/м² или тегафур 10–15 мг/кг (2 раза/сутки, 1–14-й день курса), перерыв 7 дней, 8 курсов) – группа ИПТХТ + АПХТ, 29 пациентов; в) радикальное хирургическое лечение, 55 пациентов. Для оценки отдаленных результатов лечения использованы метод множительных оценок Каплана – Мейера, многофакторный анализ (модель Кокса, модель Файна – Грея), анализ конкурирующих рисков.

Результаты. Применение комплексного подхода к лечению РЖ позволило снизить в сравнении с радикальным хирургическим лечением частоту метастазов перитонеальной диссеминации ($p < 0,001$) и метастазов в печени ($p < 0,001$). Отмечено статистически значимое увеличение 5-летней выживаемости: общей – с $25,4 \pm 6,4\%$ до $90,9 \pm 8,7\%$; скорректированной – с $27,0 \pm 6,7\%$ до $90,9 \pm 8,7\%$; выживаемости, свободной от прогрессирования, – с $16,3 \pm 5,5\%$ до $90,9 \pm 8,7\%$; выживаемости, свободной от диссеминации, – с $19,4 \pm 5,9\%$ до $90,9 \pm 8,7\%$, при этом констатируется снижение как риска прогрессирования РЖ (после применения ИИТХТ – ОР 0,5 (95% ДИ 0,33–0,79), $p_{\text{Cox}} = 0,003$; после ИИТХТ с системной АПХТ – ОР 0,07 (95% ДИ 0,01–0,55), $p_{\text{Cox}} = 0,011$), так и риска развития метастазной перитонеальной диссеминации (после ИИТХТ (ОР 0,2 (95% ДИ 0,11–0,36), $p_{\text{Fine-Gray}} < 0,001$), после ИИТХТ с системной АПХТ – $p_{\text{Fine-Gray}} < 0,001$).

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности комплексного подхода к лечению РЖ pT4a-4bN0-3M0, требующего помимо выполнения радикальной операции проведения перфузионной термохимиотерапии в сочетании с адъювантной системной полихимиотерапией.

Ключевые слова: рак желудка, интраоперационная интраперитонеальная термохимиотерапия, адъювантная системная полихимиотерапия.

Abstract

Introduction. Perfusion intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) reduces the frequency and risks of carcinomatosis after radical surgery owing to its loco-regional impact, but it fails to prevent systemic development of gastric cancer (GC). It causes the need to supplement the treatment with systemic adjuvant polychemotherapy (APCT). The goal of this study was to evaluate the efficacy and practicability of this approach.

Materials and methods. The study spanned the period from 2008 to 2016. It was based on the results of treatment of 152 GC patients (types III-IV according to the R. Bormann classification), who underwent (a) a combined treatment, including radical surgery and HIPEC (cisplatin 50 mg/m² + doxorubicin to mg/m², 42 °C, 1 hour) – 68 patients; (b) a complex treatment, including radical surgery, HIPEC, and systemic APCT (oxaliplatin 100 mg/m² on the day 1 of each cycle, capecitabine 1000 mg/m² or tegafur 10–15 mg/kg twice daily on the days 1–14 of each cycle with an interval of 7 days between the cycles, 8 cycles) – 29 patients; (c) only radical surgery – 55 patients. Long-term treatment results were assessed by means of the Kaplan – Meier estimator method, multivariate analysis (Cox and Fine – Gray models), and a competing risks analysis.

Results. In comparison with radical surgery alone, this multimodal GC treatment let to reduce the frequency of metachronous peritoneal dissemination ($p < 0.001$) and liver metastasis ($p < 0.001$). There was a statistically significant improvement in 5-year general and adjusted survival rates – from 25.4±6.4% to 90.9±8.7% and from 27.0±6.7% to 90.9±8.7%, respectively; progression-free and dissemination-free survival rates – from 16.3±5.5% to 90.9±8.7% and from 19.4±5.9% to 90.9±8.7%, respectively. There was also a decrease both in the risk of GC progression after administering HIPEC – RR 0.5 (95% CI 0.33–0.79), $p_{\text{Cox}} = 0.003$, and after HIPEC supplemented with APCT – RR 0.07 (95% CI 0.01–0.55), $p_{\text{Cox}} = 0.011$, and the risk of development of metachronous peritoneal dissemination after HIPEC – RR 0.2 (95% CI 0.11–0.36), $p_{\text{Fine – Gray}} < 0.001$, and after HIPEC jointly with APCT – $p_{\text{Fine – Gray}} < 0.001$.

Conclusion. The study results proved the practicability of the proposed multimodal approach to the management of the stage pT4a-4bN0-3M0P gastric cancer combining radical surgery with HIPEC/APCT.

Keywords: gastric cancer, intraoperative intraperitoneal thermochemotherapy, adjuvant systemic polychemotherapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирование рака желудка (РЖ) в отдаленные сроки после радикальной операции предполагает не только развитие метастатической перитонеальной диссеминации (ПД), но и системное прогрессирование опухолевого процесса с развитием других отдаленных вариантов метастазирования, осуществляемого лимфогематогенным путем [1]. Это обосновывает необходимость применения комплексного подхода, направленного не только на профилактику имплантационного метастазирования, но и на предотвращение системного прогрессирования РЖ. Одним

из вариантов такого подхода является использование мультимодальной стратегии, подразумевающей применение помимо хирургического лечения комбинации перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии (ИИТХТ) и адъювантной системной полихимиотерапии (АПХТ). О положительных результатах применения подобного мультимодального подхода при РЖ с синхронной перитонеальной диссеминацией было сообщено в работах ряда авторов [2–4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности комбинации ИИТХТ и АПХТ у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов, имеющих высокий риск развития метастатической ПД.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова в 2008–2019 гг. Материалом для исследования послужили данные о 152 пациентах, радикально оперированных по поводу РЖ IIВ–IIIC стадии (III–IV тип по Bormann):

- 1) группа ИПТХТ + АПХТ (n=29 (мужчин 21, женщин 9), средний возраст $57,4 \pm 5,8$ года) – в лечении помимо радикальной операции использована комбинация ИИТХТ (цисплатин 50 мг/м^2 , доксорубин 50 мг/м^2 , 42°C , 1 час) в сочетании с 8 курсами АПХТ (оксалиплатин 100 мг/м^2 (1-й день), капецитабин 1000 мг/м^2 или тегафур $10\text{--}15 \text{ мг/кг}$ (2 раза в сутки, 1–14-й день));
- 2) группа ИПТХТ (n=68 (мужчин 42, женщин 26), средний возраст 56 ± 8 лет) – в лечении помимо радикальной операции использована ИИТХТ в режиме, представленном выше;
- 3) группа хирургического контроля (ХК), n=55 (мужчин 34, женщин 21, средний возраст 56 ± 9 лет).

Для анализа отдаленных результатов использованы данные 133 пациентов, при этом группы были сопоставимы по степени распространенности опухолевого процесса (табл. 1).

При оценке выраженности побочных эффектов ИИТХТ пользовались критериями шкалы CTCAE, версия 5.0, полная версия размещена на сайте: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.

В качестве критериев оценки отдаленных результатов использованы: общая выживаемость (в качестве события при расчете принимали факт смерти от любой причины в течение всего периода наблюдения); скорректированная выживаемость (в качестве события при расчете принимали факт смерти от причины, связанной с РЖ); выживаемость, свободная от прогрессирования (в качестве события при расчете принимали факт регистрации прогрессирования РЖ, а также факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием, то есть с РЖ); выживаемость, свободная от диссеминации (в качестве события при расчете принимали факт регистрации диссеминации опухоли по брюшине, а также факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием). Для оценки выживаемости использовали метод множительных оценок Каплана – Мейера, стандартная ошибка (SE) рассчитывалась

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1
Characteristics of patients

Признак	Группа ХК, n=55 (%)	Группа ИИТХТ, n=68 (%)	Группа ИИТХТ + АПХТ, n=11 (%)	p
Возраст (годы), среднее ± SD	56±10	56±8	56±7	0,932
Пол				0,408
мужской	34 (61,8)	42 (61,8)	9 (81,8)	
женский	21 (38,2)	26 (38,2)	2 (18,2)	
pT				0,628
pT4a	48 (87,3)	55 (80,9)	9 (81,8)	
pT4b	7 (12,7)	13 (19,1)	3 (18,2)	
pN				0,455
pN0	14 (25,5)	23 (33,8)	5 (45,5)	
pN1	6 (10,8)	8 (11,8)	3 (27,3)	
pN2	14 (25,5)	15 (22,1)	1 (9,1)	
pN3	21 (38,2)	22 (32,3)	2 (18,2)	
G				0,192
GI	4 (7,3)	6 (8,8)	1 (9,1)	
GII	9 (16,4)	17 (25)	4 (36,4)	
GIII	29 (52,7)	39 (57,4)	6 (54,5)	
GIV	13 (23,6)	6 (8,8)	0	

Примечание: SD – стандартное отклонение.

по формуле Гринвуда. Наблюдение кодировалось как «полное», если имелись данные о событии, при отсутствии информации о событии – как «цензурированное». При анализе структуры прогрессирования использован анализ конкурирующих рисков, при котором оценена кумулятивная инцидентность (КИ) следующих событий: прогрессирования РЖ с развитием ПД, отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОЛГМ). Сравнение КИ для двух групп осуществляли с помощью критерия Грея [5], для определения факторов неблагоприятного прогноза развития метакронной перитонеальной диссеминации использовали модель Файна – Грея [6].

Для оценки влияния использованного варианта лечения и характеристик опухолевого процесса на выживаемость использовалась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса [7]. При анализе нескольких групп оценивалась общая неоднородность, и далее при парных сравнениях учитывалась поправка на множественные сравнения Бонферрони.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием статистического пакета Rv. 3.1.1 (GPL лицензия) с использованием пакетов survival [8] и cmprsk [9].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке побочных реакций АПХТ отмечена удовлетворительная переносимость комбинации ИИТХТ с АПХТ у всех 29 пациентов данной группы, при этом чаще регистрировалась гематологическая и метаболическая токсичность, случаев токсичности III–V степени (согласно СТСАЕ, версия 5.0) отмечено не было.

Превалирующим вариантом прогрессирования при отсутствии адъювантного лечения была метакронная ПД – 72,7%. Применение перфузионной ИИТХТ привело к статистически значимому снижению частоты прогрессирования РЖ с 81% до 54,4%, в том числе частоты метакронной ПД с 72,7% до 23,5%. В то же время было отмечено увеличение частоты метастатического поражения печени с 10,9% до 20,6%, при этом общая частота прогрессирования с развитием ОЛГМ после проведения радикального хирургического лечения в сочетании с ИИТХТ и в группе хирургического контроля оказалась сопоставимой, составив 39,7% и 36,4% соответственно. Применение в качестве адъювантного лечения комбинации перфузионной термохимиотерапии и системной полихимиотерапии (ПХТ) позволило не только статистически значимо снизить частоту метакронной ПД, но и частоту метастатического поражения печени, при этом количество отдаленных метастазов других локализаций оказалось сопоставимым в группах сравнения (для метастазов в нерегионарных лимфоузлах – $p=0,942$; для отдаленных ОЛГМ других локализаций – $p=0,604$) (табл. 2).

Таблица 2

Структура прогрессирования рака желудка в группах сравнения

Table 2
The structure of the progression of gastric cancer in the comparison groups

Варианты прогрессирования рака желудка	Группа	n (%)	p
Прогрессирование (включая перитонеальную диссеминацию)	Контрольная	45 (81,8)	<0,001
	ИИТХТ	37 (54,4)	
	ИИТХТ + АПХТ	1 (5,6)	
Метакронная перитонеальная диссеминация*	Контрольная	40 (72,7)	<0,001
	ИИТХТ	16 (23,5)	
	ИИТХТ + АПХТ	0	
Отдаленные лимфогематогенные метастазы			
Метастазы в печени**	Контрольная	6 (10,9)	<0,001
	ИИТХТ	14 (20,6)	
	ИИТХТ + АПХТ	0	
Метастазы в нерегионарных лимфоузлах***	Контрольная	7 (12,7)	0,942
	ИИТХТ	8 (11,8)	
	ИИТХТ + АПХТ	1 (5,6)	
Другие отдаленные метастазы	Контрольная	7 (12,7)	0,604
	ИИТХТ	5 (7,4)	
	ИИТХТ + АПХТ	1 (5,6)	

Примечания:

* учитывались случаи с наличием канцероматоза даже при наличии других отдаленных метастазов;

** учитывались случаи наличия метастазов в печени, в том числе и при наличии метастазов в других органах, кроме брюшины;

*** учитывались случаи наличия метастазов в нерегионарных лимфоузлах, в том числе и при наличии метастазов в других органах, кроме брюшины.

При оценке кумулятивной инцидентности – интенсивного показателя, отражающего накопление рассматриваемых нами вариантов прогрессирования (ПД, ОЛГМ) за определенный временной интервал в динамике наблюдения – установлено, что развитие метакронной ПД является наиболее частым и преобладающим по количеству вариантом прогрессирования РЖ после радикального хирургического лечения при отсутствии адъювантного компонента, при этом в процессе наблюдения отмечается накопление данного варианта прогрессирования, несмотря на радикальный характер проведенного лечения (табл. 3).

Дополнение радикального хирургического лечения перфузионной термохимиотерапией позволило более чем в 3 раза снизить 1- и 5-летнюю КИ перитонеальной диссеминации при одновременном увеличении КИ ОЛГМ (за счет увеличения частоты и кумулятивной инцидентности метастатического поражения печени). Использование мультимодального подхода, включающего помимо радикальной операции перфузионную ИИТХТ и АПХТ, позволило статистически значимо снизить не только 1- и 5-летнюю КИ метакронной ПД, но и КИ ОЛГМ в сравнении

Таблица 3
Кумулятивная инцидентность (КИ) вариантов прогрессирования рака желудка в группах сравнения

Table 3
Cumulative incidence (CI) of gastric cancer progression variants in comparison groups

Кумулятивная инцидентность (КИ)	Группа пациентов / значение кумулятивной инцидентности (%±SE)						p _{Gray}
	ИИТХТ + АПХТ		ИИТХТ		ХК		
	1-летняя	5-летняя	1-летняя	5-летняя	1-летняя	5-летняя	
КИ перитонеальной диссеминации*	0	0	4,4±2,5	23,6±5,2	41,8±6,7	77,2±6,6	<0,001
КИ ОЛГМ**	9,1±9,1	9,1±9,1	10,3±3,7	29,5±5,6	3,6±2,6	5,5±3,1	0,007

Примечания:
* событием считали наступление прогрессирования с развитием ПД независимо от другого варианта прогрессирования, если они были установлены одновременно;
** событием считали любое прогрессирование при отсутствии признаков ПД.

Таблица 4
Показатели 5-летней выживаемости в группах сравнения (%±SE)

Table 4
5-year survival rates in comparison groups (% ± SE)

Выживаемость	Группы сравнения			p
	5-летняя выживаемость, %±SE			
	ИИТХТ + АПХТ	ИИТХТ	ХК	
Общая выживаемость	90,9±8,7	39,5±6,0	25,4±6,4	0,003*
Скорректированная выживаемость	90,9±8,7	45,1±6,4	27,0±6,7	0,002#
Выживаемость, свободная от прогрессирования	90,9±8,7	42,1±6,3	16,3±5,5	<0,001#
Выживаемость, свободная от диссеминации	90,9±8,7	45,2±6,3	19,4±5,9	<0,001#

Примечания:
* статистически значимые различия (p<0,05) между группой ИИТХТ + АПХТ и ИИТХТ, ИИТХТ + АПХТ и ХК с поправкой на множественные сравнения;
статистически значимые различия (p<0,05) между всеми группами с поправкой на множественные сравнения.

с группой ИИТХТ, при этом КИ ОЛГМ в сравнении с группой контроля была сопоставимой – $9,1 \pm 9,1\%$ и $5,5 \pm 3,1\%$ соответственно (табл. 3).

Снижение частоты прогрессирования РЖ, включая развитие метастатической ПД, а также уменьшение кумулятивной инцидентности ПД при применении комплексного лечения в сочетании с ИИТХТ и/или АПХТ обусловили увеличение выживаемости радикально оперированных пациентов (табл. 4).

Для оценки совместного влияния различных факторов (включая вариант проведенного комплексного лечения) на прогноз РЖ использовался регрессионный анализ (непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса). В модель в качестве ковариат, помимо особенностей проведенного лечения (вариант проведенной операции, наличие или отсутствие адъювантного лечения), были включены общеизвестные факторы неблагоприятного прогноза РЖ (в частности степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора). Неблагоприятные прогностические факторы, использованные в качестве критериев включения в исследование, в модель не включались:

- 1) макроскопическая форма роста – III–IV тип по Vormann;
- 2) инвазия опухоли серозной оболочки желудка или переход опухоли на соседние структуры – pT4a-b;
- 3) лимфодиссекция D2 (табл. 5).

В результате проведенного анализа установлены факторы риска развития прогрессирования РЖ в отдаленные сроки после радикальной операции. В частности, увеличение риска прогрессирования отмечено при наличии метастатического поражения регионарного лимфоколлектора любой степени, при этом с увеличением количества метастазов в регионарных лимфоузлах риск прогрессирования РЖ увеличивается (при pN1–2 в 2,4 раза, при pN3 в 4,7 раза). Это согласуется с данными различных авторов о неблагоприятном влиянии распространения опухолевого процесса за пределы стенки желудка с поражением регионарных лимфоузлов, что может рассматриваться

Таблица 5

Оценка относительного риска наступления неблагоприятного исхода, связанного с прогрессированием РЖ (модель Кокса)

Table 5
Assessment of the relative risk of an unfavorable outcome associated with the progression of gastric cancer (Cox model)

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом	Результаты регрессионного анализа		
	β	ОР (95% ДИ)	p
pN1–2 против pN0	0,88	2,4 (1,3–4,6)	0,008
pN3 против pN0	1,55	4,7 (2,5–9,0)	<0,001
Тип операции Стандартная или комбинированная гастрэктомия против субтотальная резекция желудка	0,59	1,8 (1,1–2,9)	0,018
Хирургическое лечение + ИИТХТ против хирургическое лечение	–0,67	0,5 (0,33–0,79)	0,003
Хирургическое лечение + ИИТХТ + АПХТ против хирургическое лечение	–2,60	0,07 (0,01–0,55)	0,011

в качестве инициальных этапов системного прогрессирования РЖ [10, 11]. Распространенный опухолевый процесс, потребовавший выполнения гастрэктомии (в стандартном или комбинированном вариантах), также способствовал увеличению риска прогрессирования РЖ – $p_{\text{Cox}}=0,018$. Напротив, риск прогрессирования РЖ статистически значимо снижался при применении адъювантного лечения, включавшего перфузионную термохимиотерапию ($p_{\text{Cox}}=0,003$) или комбинацию перфузионной и системной АПХТ ($p_{\text{Cox}}=0,011$). Это подчеркивает важность и необходимость комплексного подхода к лечению резектабельного РЖ.

Для определения факторов риска метакронной ПД как наиболее частого и прогностически неблагоприятного варианта прогрессирования РЖ (в сравнении с ОЛГМ) и оценки возможностей снижения этого риска при применении комплексного лечения проведен многофакторный анализ с использованием модели конкурирующих рисков Файна – Грея (табл. 6).

Результаты многофакторного анализа продемонстрировали, что независимым фактором, повышающим риск развития метакронной ПД, является массивное метастатическое поражение регионарных лимфоузлов с наличием 7 и более метастазов в них ($p_{\text{Fine – Gray}}=0,004$). Снижение риска развития канцероматоза отмечено при использовании перфузионной термохимиотерапии в сочетании с АПХТ или без таковой, при этом в группе ИИТХТ + АПХТ случаев ПД не зарегистрировано.

Представленные результаты комплексного лечения пациентов с применением как перфузионной ИИТХТ, так и комбинации системной АПХТ и ИИТХТ свидетельствуют о перспективности данного варианта адъювантного лечения РЖ, прежде всего из-за возможности снижения частоты и риска метакронной ПД, представляющей наиболее частый и прогностически неблагоприятный вариант прогрессирования РЖ.

Несомненным преимуществом сочетания интраперитонеальной и системной химиотерапии у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов является возможность реализации двунаправленного механизма предупреждения прогрессирования опухолевого процесса:

Таблица 6
Оценка относительного риска прогрессирования с развитием перитонеальной диссеминации при конкурирующих рисках

Table 6
Assessment of the relative risk of progression with the development of peritoneal dissemination in competing risks

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом	Результаты регрессионного анализа (окончательная модель)		
	β	ОР (95% ДИ)	p
pN1–2 против pN0	0,48	1,6 (0,62–3,5)	0,217
pN3 против pN0	1,08	3,0 (1,4–6,1)	0,004
Хирургическое лечение + ИИТХТ против хирургическое лечение	–1,61	0,2 (0,11–0,36)	<0,001
Хирургическое лечение + ИИТХТ + АПХТ против хирургическое лечение	–19,2	NA*	<0,001

Примечание: NA* – not available – недоступно для оценки из-за отсутствия случаев ПД в данной группе.

- 1) с одной стороны, происходит элиминация свободных опухолевых клеток из брюшной полости благодаря проведению гипертермической перфузии;
- 2) с другой стороны, благодаря проведению системной АПХТ создаются предпосылки для предупреждения развития ОЛГМ, в том числе происходит доставка цитостатиков в ткани брюшины, что усиливает канцерцидный эффект перфузионной ИИТХТ.

Кроме того, как следует из результатов ранее опубликованных нами исследований, применение адьювантной ИИТХТ при лечении РЖ с высоким риском имплантационного метастазирования является адекватной мерой профилактики метастазирования (ОР 0,2 (95% ДИ 0,11–0,37), $p < 0,001$), но в то же время сопровождается увеличением риска развития ОЛГМ – ОР 7,5 (95% ДИ 2,2–25,0), $p = 0,001$ [1]. Последнее обосновывает необходимость и целесообразность профилактики системного прогрессирования РЖ после проведения интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии, что было подчеркнуто в ряде исследований, в которых интраперитонеальная химиотерапия сочеталась с АПХТ, проводившейся периоперационно [12], в послеоперационном периоде [13, 14] или интраоперационно [15].

Перспективным для сочетания с перфузионной ИИТХТ в рамках комплексного лечения РЖ представляется применение комбинации оксалиплатина и пероральных фторпиримидинов, во-первых, благодаря низкому профилю токсичности данного варианта АПХТ [16, 17], во-вторых, из-за эффективности данной схемы АПХТ, продемонстрированной в ряде исследований [18, 19]. Важной составляющей эффекта проводимого адьювантного лечения является его метронуемый характер, то есть когда химиотерапия начинается непосредственно во время операции (перфузионная ИИТХТ) и в последующем продолжается в течение не менее 6 мес. (7–8 курсов системной АПХТ), способствуя подавлению роста субклинических отдаленных метастазов и улучшению результатов лечения за счет предупреждения прогрессирования РЖ [18, 19].

Результаты ряда опубликованных ранее исследований подтверждают перспективность комплексного подхода с интраперитонеальной химиотерапией при лечении местнораспространенного РЖ [12–14, 20]. В частности, применение комбинации ИИТХТ с цисплатином 50 мг/л ($42,0 \pm 1,0$ °C, 1 час) в сочетании с 6 курсами АПХТ по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м², капецитабин 1500 мг/м²) в исследовании Beeharry M.K. et al. (2019) [20] позволило увеличить выживаемость, свободную от прогрессирования, до 93% (в контрольной группе этот же показатель составил 65% – $p_{\log\text{-rank}} = 0,0054$), снизив частоту развития метастазов ПД с 23% до 3% ($p_{\log\text{-rank}} < 0,05$) [20].

Несмотря на положительные отзывы о результатах применения перфузионной ИИТХТ с АПХТ, в некоторых публикациях сообщается о недостаточной эффективности применения подобного подхода для предупреждения прогрессирования РЖ. Так, в исследовании Fan B. et al. (2021) [21] применение ИИТХТ с цисплатином 50 мг/л ($42,0 \pm 1,0$ °C), но в виде 30 мин. перфузии, в сочетании с АПХТ, включающей применение оксалиплатина 130 мг/м² и S-1 40–60 мг, не привело к ожидаемому улучшению отдаленных результатов лечения: выживаемость, свободная от прогрессирования, в группах сравнения составила 84,8% и 88,2%

соответственно ($p_{\log\text{-rank}}=0,986$). По мнению самих авторов, причиной недостаточной эффективности использованного адъювантного лечения было проведение гипертермической перфузии в течение всего лишь 30 мин. В то время как в абсолютном большинстве публикаций, включая исследование, проведенное в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, оптимальная продолжительность гипертермической перфузии – 60 мин. Второй причиной недостаточной эффективности схемы лечения Fan B. et al. (2021) [21] является применение при ИИТХТ цисплатина в виде монотерапии, что, по мнению целого ряда исследователей, является недостаточным для снижения частоты прогрессирования РЖ и увеличения показателей выживаемости [22–25]. В настоящем исследовании использована комбинация цисплатина с доксорубицином, что продиктовано рядом положительных свойств данных цитостатиков:

- 1) цисплатин и доксорубицин являясь одними из наиболее эффективных цитостатиков в отношении аденокарциномы желудка, обладают разнонаправленными механизмами воздействия на опухолевую клетку, что способствует более эффективному подавлению роста опухолевых клеток [26];
- 2) цисплатин и доксорубицин обладают низкой способностью проникать в системный кровоток при интраперитонеальном введении и высокой способностью пенетрировать в ткани, которая усиливается в условиях гипертермии [27].

Возвращаясь к важности проведения именно гипертермической перфузии брюшной полости с оптимальной продолжительностью (не менее 1 часа), следует подчеркнуть необходимость обязательного ее применения при РЖ с высоким риском имплантационного метастазирования. Это обусловлено эффектом потенцирования цитотоксического действия химиопрепаратов в условиях гипертермии. Кроме того, гипертермия сама по себе обладает противоопухолевым эффектом. Подтверждением этого являются результаты метаанализа Yan T.D. et al. (2007) [28], свидетельствующие о недостаточной эффективности нормотермической ИИТХТ, которая, по мнению авторов, не оказывает влияния на отдаленные результаты лечения. Более эффективной для увеличения показателей выживаемости при РЖ оказалась ИИТХТ, или ее комбинация с ранней послеоперационной интраперитонеальной химиотерапией, или с системной АПХТ [28]. В подтверждение важности применения именно гипертермической перфузии также можно привести результаты исследования JCOG 9206–2, опубликованные Miyashiro I. et al. (2011) [22]. В данном исследовании применение комплексного лечения у радикально оперированных пациентов с РЖ pT4a-b, включавшее интраперитонеальное введение цисплатина 70 мг/м² (так называемая нормотермическая химиотерапия) в комбинации с послеоперационной ПХТ (цисплатин 70 мг/м² – на 14-е сут. после операции, 5-фторурацил 700 мг/м² – на 14, 15, 16-е сут. после операции, UFT 267 мг/м² – с 28-х сут. после операции без перерыва до 12 мес.), не привело к улучшению отдаленных результатов лечения. В частности, авторы сообщили об отсутствии различий в показателях 5-летней общей выживаемости (основная группа 62%, хирургический контроль 60,9%; $p_{\log\text{-rank}}=0,482$) и выживаемости, свободной от прогрессирования (основная группа 57,5%, хирургический контроль 55,6%; $p_{\log\text{-rank}}=0,512$) [22]. В качестве второй причины

неудовлетворительных результатов исследования JCOG 9206–2 называют то, что комплексное лечение, включающее помимо радикальной операции проведение перфузионной ИИТХТ в сочетании с АПХТ, проведено в полном объеме только у 39% пациентов, у остальных же ограничилось хирургическим компонентом в сочетании с перфузионной ИИТХТ или без таковой.

Таким образом, результаты собственных исследований, а также приводимые выше данные литературы позволяют заключить, что:

1. Интраперитонеальная химиотерапия должна являться необходимым компонентом адъювантного лечения РЖ с высоким риском имплантационного метастазирования, при этом проведение интраоперационной гипертермической перфузии брюшной полости является предпочтительным вариантом в случае высокого риска развития метастатической ПД.
2. Для увеличения сроков ремиссии опухолевого процесса после радикального хирургического лечения РЖ pT4a-bN0-3M0 целесообразно использование комплексного подхода, предполагающего сочетание перфузионной ИИТХТ и системной АПХТ.

■ ВЫВОДЫ

1. Дополнение радикального хирургического лечения перфузионной термохимиотерапией в сочетании с 8 курсами адъювантной полихимиотерапии, включающей оксалиплатин 100 мг/м² (в первый день курса) в сочетании с капецитабином 1000 мг/м² два раза в сутки или тегафуром 10–15 мг/кг два раза в сутки (1–14-й день курса, перерыв 7 дней), характеризуется удовлетворительной переносимостью, отсутствием токсических осложнений III–V степени (согласно СТСАЕ, версия 5.0) и позволяет предотвратить прогрессирование рака желудка у пациентов прогностически неблагоприятной группы, снижая 5-летнюю кумулятивную инцидентность метастатической перитонеальной диссеминации с 77,2±6,6% (в группе хирургического контроля) до 23,6±5,2% (после применения перфузионной ИИТХТ) и до 0 (после применения комбинации перфузионной ИИТХТ с системной АПХТ) – $p_{\text{Fine}} < 0,001$.
2. Применение в качестве адъювантного лечения комбинации перфузионной ИИТХТ и адъювантной полихимиотерапии позволяет статистически значимо увеличить в сравнении с радикальным хирургическим лечением показатели 5-летней выживаемости: общей – с 25,4±6,4% до 90,9±8,7%; скорректированной – с 27,0±6,7% до 90,9±8,7%; выживаемости, свободной от прогрессирования, – с 16,3±5,5% до 90,9±8,7%; выживаемости, свободной от диссеминации, – с 19,4±5,9% до 90,9±8,7%.
3. Комплексный подход к радикальному лечению местнораспространенного РЖ (pT4a-bN0-3M0) позволяет снизить как риск развития прогрессирования опухолевого процесса (после применения ИИТХТ – ОР 0,5 (95% ДИ 0,33–0,79), $p_{\text{Cox}} = 0,003$; после использования комбинации ИИТХТ с системной АПХТ – ОР 0,07 (95% ДИ 0,01–0,55), $p_{\text{Cox}} = 0,011$), так и риск развития метастатической перитонеальной диссеминации (после применения ИИТХТ – $p_{\text{Fine - Gray}} < 0,001$, после использования комбинации ИИТХТ с системной АПХТ – $p_{\text{Fine - Gray}} < 0,001$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reutovich M., Krasko O., Sukonko O. (2019) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients. *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 45 (12), pp. 2405–2411.
2. Canbay E., Mizumoto A., Ichinose M. (2014) Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan. *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 21, pp. 1147–1152.
3. Yonemura Y., Bandou E., Sawa T. (2006) Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 32, pp. 661–665.
4. Reutovich M., Krasko O., Sukonko O. (2020) Efficacy of Adjuvant Systemic Chemotherapy Combined with Radical Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Gastric Cancer Treatment. *Indian J. Surg. Oncol.*, vol. 11, pp. 337–343.
5. Kuk D., Varadhan R. (2013) Model selection in competing risks regression. *Stat. Med.*, vol. 32 (18), pp. 3077–3088.
6. Fine J.P., Gray R.J. (1999) A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J. Amer. Stat. Assoc.*, vol. 94 (446), pp. 496–509.
7. Therneau T., Grambsch P. (2000) *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer-Verlag, 350 p.
8. R Core Team (2014) *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/> (accessed 21.01.2021).
9. Gray B. (2014) *cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks*. R package version 2.2-7. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk> (accessed 18.08.2020).
10. Gholami S., Janson L., Worthunsky D.J. (2015) Number of lymph nodes removed and survival after gastric cancer resection: an analysis from the US gastric cancer collaborative. *J. Amer. Coll. Surg.*, vol. 221 (2), pp. 291–299.
11. Deng J., Liu J., Wang W. (2018) Validation of clinical significance of examined lymph node count for accurate prognostic evaluation of gastric cancer for the eighth edition of the American joint committee on cancer (AJCC) TNM staging system. *Chin. J. Cancer Res.* vol. 30 (5), pp. 477–491.
12. Costa W.L.Jr., Coimbra F.J., Ribeiro H.S. (2012) Safety and preliminary results of perioperative chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for high-risk gastric cancer patients. *World J. Surg. Oncol.*, vol. 10, pp. 195.
13. Xue S.L., Su H.F., Hu X.Q. (2012) Adjuvant combined systemic chemotherapy and intraperitoneal chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Oncol. Lett.*, vol. 4, pp. 1309–1314.
14. Shi C., Yang B., Chen Q. (2011) Retrospective analysis of adjuvant intraperitoneal chemotherapy effect prognosis of resectable gastric cancer. *Oncology*, vol. 80 (5–6), pp. 289–295.
15. Glehen O., Passot G., Villeneuve L. (2014) GASTRICIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer*, vol. 14, pp. 183.
16. Evans T.R.J., Pentheroudakis G., Paul J. (2002) A phase I and pharmacokinetic study of capecitabine in combination with epirubicin and cisplatin in patients with inoperable oesophago-gastric adenocarcinoma. *Ann. Oncol.*, vol. 13 (19), pp. 1469–1478.
17. Cho E.K., Lee W.K., Im S.-A. (2005) A phase II study of epirubicin, cisplatin and capecitabine combination chemotherapy in patients with metastatic or advanced gastric cancer. *Oncology*, vol. 68 (4/6), pp. 333–340.
18. Fuse N., Bando H., Chin K., Ito S. (2017) Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: a phase II study. *Gastric Cancer*, vol. 20 (2), pp. 332–340.
19. Kim I.H., Park S.S., Lee C.M. (2018) Efficacy of adjuvant S-1 versus XELOX chemotherapy for patients with gastric cancer after D2 lymph node dissection: a retrospective, multi-center observational study. *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 25 (5), pp. 1176–1183.
20. Beeharay M.K., Zhu Zh.-L., Liu W.-T. (2019) Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer*, vol. 19, pp. 932.
21. Fan, B., Bu, Z., Zhang, J. (2021) Phase II trial of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer after curative surgery. *BMC Cancer*, vol. 21, pp. 216.
22. Miyashiro I., Furukawa H., Sasako M. (2011) Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2. *Gastric Cancer*, vol. 14, pp. 212–218.
23. Yonemura Y., Kawamura T., Bandou E. (2005) Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Brit. J. Surg.*, vol. 92 (3), pp. 370–375.
24. Kang Y.K., Yook J.H., Chang H.-M. (2014) Enhanced efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer: results from a phase 3 randomized trial (AMC0101). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 73 (1), pp. 139–149.
25. Feingold P.L., Klemen N.D., Kwong M.L.M. (2017) Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for the treatment of gastric cancer at risk for peritoneal carcinomatosis: a systematic review. *J. Surg. Oncol.*, vol. 115 (5), pp. 192–201.
26. Sugarbaker P.H., More J.T., Carmignani P. (2005) Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist*, vol. 10 (2), pp. 112–122.
27. Farma J.M., Pingpank J.F., Libutti S.K. (2005) Limited survival in patients with carcinomatosis from foregut malignancies after cytoreduction and continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 9 (9), pp. 1346–1353.
28. Yan T.D., Black D., Sugarbaker P.H. (2007) A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 14 (10), pp. 2702–2713.

Поступила/Received: 30.03.2021

Принята/Accepted: 12.06.2021

Контакты/Contacts: mihail_revtoovich@yahoo.com