



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.4.015>

УДК 616.33-006.6-089.87-089.168.1-06:616.381-006.6-085.277.3



Ревтович М.Ю.<sup>1</sup>, Красько О.В.<sup>2</sup>, Иванов А.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Влияние объема противоопухолевого лекарственного лечения на развитие метастатической перитонеальной диссеминации после радикального хирургического лечения рака желудка рТ4а-бN0-3M0

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – М.Ю. Ревтович; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – О.В. Красько; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – А.В. Иванов.

Подана: 15.09.2023

Принята: 27.10.2023

Контакты: mihail\_revtoich@yahoo.com

### Резюме

**Введение.** Высокая вероятность развития метастатической перитонеальной диссеминации (МПД) при инфильтративных формах местнораспространенного рака желудка (мРЖ) диктует необходимость дополнения радикального хирургического лечения системной адъювантной полихимиотерапией (АПХТ) и/или интраперитонеальной химиотерапией.

**Цель.** Провести сравнительный анализ эффективности предупреждения МПД после применения различных вариантов интраперитонеальной химиотерапии и АПХТ по схеме капецитабин/оксалиплатин у радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов.

**Материалы и методы.** Проанализированы отдаленные результаты лечения 441 радикально оперированного по поводу мРЖ пациента (рТ4а-бN0-3M0, III–IV тип по R. Vormann). В качестве адъювантного лечения использованы: нормотермическая интраперитонеальная химиотерапия (НТИХТ) цисплатином, перфузионная интраоперационная интраперитонеальная термохимиотерапия (ИИТХТ – цисплатин/доксорубин), АПХТ (капецитабин/оксалиплатин), их комбинация. Для оценки отдаленных результатов лечения применялся метод множительных оценок Каплана – Мейера, анализ конкурирующих рисков с оценкой кумулятивной инцидентности (КИ) прогрессирования, в том числе МПД.

**Результаты.** Установлено, что применение НТИХТ, перфузионной ИИТХТ, комбинации перфузионной ИИТХТ и системной АПХТ, а также АПХТ у пациентов с инфильтративным мРЖ рТ4N0-3M0 сопровождается снижением 3-летней КИ прогрессирования опухолевого процесса, показатели которой составили после каждого из вышеприведенных вариантов лечения соответственно  $35,5 \pm 8,8$ ;  $47,8 \pm 6,2$ ;  $17,6 \pm 9,6$ ;  $42,1 \pm 8,3\%$ , в том числе КИ МПД (в изолированном варианте)  $12,9 \pm 6,2$ ;  $22,4 \pm 5,1$ ;  $0$ ;  $15,4 \pm 5,9\%$ ;

КИ сочетания МПД с другими локализациями отдаленных метастазов –  $3,2 \pm 3,3$ ;  $0$ ;  $0$ ;  $10,2 \pm 4,9\%$ . Следствием комплексного подхода (комбинация ИИТХТ+АПХТ) было статистически значимое увеличение показателей 3-летней общей выживаемости –  $76,5 \pm 10,3\%$ , в группах НТИХТ, перфузионной ИИТХТ, АПХТ, хирургического лечения – соответственно  $54,8 \pm 8,9$ ;  $52,2 \pm 6,1$ ;  $60,4 \pm 8,5$ ;  $46,5 \pm 3,1\%$  ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,004$ ).

**Заключение.** Для увеличения сроков ремиссии опухолевого процесса после радикального лечения инфильтративных форм МРЖ целесообразно дополнение стандартного подхода (операция в сочетании с АПХТ) проведением перфузионной термомонохимиотерапии. Представляется целесообразной оценка вероятности развития МПД при МРЖ с учетом объема проведенного противоопухолевого лечения для оптимизации диспансерного наблюдения.

**Ключевые слова:** рак желудка, интраперитонеальная химиотерапия, адъювантная системная полихимиотерапия, метакронная перитонеальная диссеминация

---

Reutovich M.<sup>1</sup>, Krasko O.<sup>2</sup>, Ivanov A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

## The Effect of Anti-Tumor Drug Treatment on the Development of Metachronous Peritoneal Dissemination after Radical Surgery for pT4a-bN0-3M0 Gastric Cancer

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Reutovich M.; the concept and design of research, editing, processing, writing text – Krasko O.; the concept and design of research, editing, collecting material, writing text – Ivanov A.

Submitted: 15.09.2023

Accepted: 27.10.2023

Contacts: mihail\_revtovich@yahoo.com

### Abstract

---

**Introduction.** A high probability of metachronous peritoneal dissemination (MPD) associated with infiltrative forms of gastric cancer (GC) calls for a need to supplement radical surgical treatment with systemic adjuvant polychemotherapy (APCT) and/or intraperitoneal chemotherapy.

**Purpose.** Conducting a comparative analysis of the efficacy of preventing MPD after administering various regimens of intraperitoneal chemotherapy and capecitabine/oxaliplatin APCT to radically operated GC patients.

**Materials and methods.** The analysis included 441 radically operated IGC patients (pT4a-bN0-3M0, type III–IV on the R. Borrmann scale). Adjuvant treatment was provided using cisplatin-based normothermic intraperitoneal chemotherapy (NICT), cisplatin/doxorubicin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), capecitabine-



oxaliplatin-based APCT and their combinations. The assessment of the long-term treatment results was conducted by means of the Kaplan – Meyer multiplier estimation method, competing risks analysis to evaluate cumulative incidence (CI) of tumor progression including that of MPD.

**Results.** The analysis showed that the administration of NICT, HIPEC and systemic APCT to pT4N0-3M0 GC patients resulted in a decrease in the 3-year CI of tumor progression scoring the following results for each of the above-mentioned treatment regimens –  $35.5 \pm 8.8$ ;  $47.8 \pm 6.2$ ;  $17.6 \pm 9.6$ ;  $42.1 \pm 8.3\%$ , with MPD CI (in an isolated variant) being  $12.9 \pm 6.2$ ;  $22.4 \pm 5.1$ ;  $0$ ;  $15.4 \pm 5.9\%$ , respectively. CI for MPD with other localizations of distant metastases was  $3.2 \pm 3.3$ ;  $0$ ;  $0$  and  $10.2 \pm 4.9\%$ , respectively. As a result of a multimodal treatment combining HIPEC and APCT there was a considerable increase in the 3-year overall survival –  $76.5 \pm 10.3\%$ . That for the patients in the NICT, HIPEC, APCT groups and the surgery-only group was  $54.8 \pm 8.9$ ;  $52.2 \pm 6.1$ ;  $76.5 \pm 10.3$ ;  $60.4 \pm 8.5$ ;  $46.5 \pm 3.1\%$ , respectively;  $p_{\log\text{-rank}} < 0.004$ .

**Conclusion.** Complementing the standard treatment regimen employing surgery in combination with APCT with HIPEC increases tumor remission period after radical surgery for infiltrative forms of GC. The evaluation of MPD probability based on the extent of administered cancer treatment could be of use in rationalizing post-hospital follow-up medical care.

**Keywords:** gastric cancer, intraperitoneal chemotherapy, adjuvant systemic polychemotherapy, metachronous peritoneal dissemination

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В Республике Беларусь практически у 60% пациентов рак желудка выявляется на III–IV стадии [1], когда даже после радикальной операции более 85% заболевших погибают от дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса. Непосредственной причиной неудовлетворительных отдаленных результатов радикального лечения рассматриваемой категории пациентов является прогрессирование рака желудка, проявляющееся развитием отдаленных метастазов различной локализации в 40–60% случаев [2]. Согласно данным литературы, превалирующим вариантом прогрессирования у радикально оперированных пациентов является развитие метастазной перитонеальной диссеминации (МПД), составляющей в структуре прогрессирования местнораспространенного рака желудка (мРЖ) при инвазии серозной оболочки (pT4) не менее 50% [3, 4]. Первый опыт применения системной адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) с использованием пероральных фторпиримидинов (в том числе при сочетании их с препаратами платины) продемонстрировал возможность снижения частоты развития системного прогрессирования мРЖ, а также МПД [5, 6]. Аналогичный вывод, но несколько позднее был сделан в отношении периоперационной полихимиотерапии (ППХТ), что явилось основанием для применения ППХТ в качестве стандартного компонента радикального лечения мРЖ в странах Европы [7]. Таким образом, современная стратегия радикального лечения мРЖ предполагает применение комбинации радикального хирургического и системного лекарственного лечения в виде ППХТ или АПХТ. Однако по мере накопления опыта

применения системной АПХТ обнаружилось и недостатки, связанные с ограниченными возможностями проникновения химиопрепаратов через гематоперитонеальный барьер [8]. Следствием этого явилось то, что в настоящее время разработаны протоколы исследований по оценке переносимости и эффективности комбинации системной АПХТ и перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии (ИИТХТ), направленной на повышение эффективности лечения мРЖ за счет предупреждения развития МПД [9, 10]. Ввиду отсутствия однозначной оценки эффективности комбинации АПХТ и ИИТХТ при мРЖ в литературе [10, 11] вопрос о целесообразности ее применения остается открытым.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ эффективности предупреждения метастатической перитонеальной диссеминации после применения различных вариантов интраперитонеальной химиотерапии и адъювантной системной ПХТ по схеме капецитабин/оксалиплатин у радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные 411 пациентов от 23 до 70 лет, страдавших язвенно-инфильтративной и диффузно-инфильтративной макроскопическими формами роста мРЖ (III–IV тип по R. Vormann (1926)) с инвазией первичной опухоли серозной оболочки (pT4N0-3M0). Метастатическое поражение регионарных лимфоколлекторов имело место более чем у 50% пациентов, включенных в исследование. Всем пациентам было выполнено радикальное хирургическое лечение (R0) в объеме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка в сочетании с лимфодиссекцией D2 [12]. В зависимости от варианта противоопухолевого лечения все пациенты были разделены на группы:

- 1) комплексное лечение, включающее комбинацию радикальной операции с ИИТХТ (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> + доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup>, 42 °С, 1 час) и системной АПХТ (оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (1-й день курса), капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> или тегафур 10–15 мг/кг (2 раза/сутки, 1–14-й день курса), перерыв 7 дней, 8 курсов), – группа ИПТХТ+АПХТ;
- 2) комплексное лечение, включающее ИИТХТ (режим проведения см. выше), – группа ИИТХТ;
- 3) радикальная операции в сочетании с АПХТ по схеме (капецитабин по 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза/сутки, 1–14-й день курса; оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (1-й день курса), перерыв 7 дней, 6–8 курсов) – группа АПХТ;
- 4) комбинированное лечение с адъювантной нормотермической интраперитонеальной химиотерапией с использованием цисплатина, депонированного на монокарбоксицеллюлозе (производства учебно-научно-производственного республиканского унитарного предприятия «Унитехпром БГУ», Республика Беларусь), аппликация пластин которого выполнялась на мягкие ткани в зоне лимфодиссекции гепатодуоденальной связки, по ходу чревного ствола, общей печеночной и селезеночной артерии, на заднюю брюшную стенку в проекции левого надпочечника, при этом общая доза вводимого цисплатина составляла 50 мг/м<sup>2</sup> (патент Республики Беларусь № 20953 от 27.12.2016) – группа НТИХТ;



5) радикальное хирургическое лечение – группа ХЛ. Неоадьювантное и адьювантное лечение в данной группе пациентов не проводилось согласно стандартам, действовавшим в Республике Беларусь в 2012–2018 гг. [13].

В исследовании оценено влияние вышеперечисленных вариантов противоопухолевого лечения на отдаленные его результаты. Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывались показатели выживаемости:

- 1) общая выживаемость (ОВ) – в качестве события при расчете ОВ принимали факт смерти от причины, связанной с мРЖ или проведенным противоопухолевым лечением, а также факт смерти от сопутствующей патологии;
- 2) скорректированная выживаемость (СВ) – в качестве события при расчете СВ принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием;
- 3) выживаемость, свободная от прогрессирования (ВСП), – в качестве события при расчете принимали факт регистрации прогрессирования мРЖ, а также факт смерти от причины, связанной с мРЖ. Наблюдение считалось завершенным в случае определения прогрессирования мРЖ до даты завершения срока наблюдения;
- 4) выживаемость, свободная от диссеминации (ВСД), – в качестве события при расчете принимали факт регистрации диссеминации опухоли по брюшине, а также факт смерти от причины, связанной с мРЖ.

Выживаемость представлена оценкой и ее стандартной ошибкой. Для оценки выживаемости использовали метод множительных оценок Каплана – Мейера, стандартная ошибка (SE) рассчитывалась по формуле Гринвуда. Наблюдение кодировалось как «полное», если имелись данные о событии, при отсутствии информации о событии – как «цензурированное». Сравнительный анализ выживаемости осуществлялся по тесту log-rank Мантела – Кокса. При выявлении общей неоднородности по log-rank-критерию проводился апостериорный (post-hoc) попарный анализ групп с поправкой Хольма на множественные сравнения.

В исследовании проведена оценка кумулятивной инцидентности ряда неблагоприятных событий, выступающих в качестве конкурирующих в течение послеоперационного периода. Под кумулятивной инцидентностью (КИ) понимали интенсивный показатель, отражающий накопление рассматриваемых событий за определенный временной интервал в динамике наблюдения. В зависимости от особенностей локализации метастатического поражения при развитии прогрессирования опухолевого процесса оценена кумулятивная инцидентность следующих вариантов прогрессирования мРЖ и неблагоприятных событий (поскольку детальный анализ летальности от сопутствующей патологии и осложнений лечения не входит в задачи данного исследования, то КИ данных неблагоприятных событий определена совместно):

- 1) КИ метастазов перитонеальной диссеминации (в случае, когда опухолевая диссеминация была единственным вариантом отдаленных метастазов на момент подтверждения прогрессирования опухолевого процесса);
- 2) КИ отдаленных лимфогематогенных метастазов (в случае, когда ОЛГМ были единственным вариантом отдаленных метастазов на момент подтверждения прогрессирования опухолевого процесса);
- 3) КИ комбинации МПД и ОЛГМ;
- 4) КИ летальных исходов от причин, не связанных с прогрессированием мРЖ;
- 5) КИ летальных исходов от осложнений лечения.

При оценке кумулятивной инцидентности различных событий, упомянутых выше, использован анализ конкурирующих рисков [14], сравнение инцидентности для различных групп осуществлялось с помощью критерия Грея ( $p_{Gray}$ ) [15]. При выявлении общей неоднородности по критерию Грея проводился  $post-hoc$  попарный анализ групп с поправкой Хольма на множественные сравнения.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием статистического пакета Rv.3.1.1 (GPL-лицензия) с использованием пакетов survival [16] и cmprsk [17].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Медианы наблюдения в группах сравнения составили: ХЛ – 103 мес., ИИТХТ+АПХТ – 85 мес., ИИТХТ – 110 мес., АПХТ – 35 мес., НТИХТ – 76 мес.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Комплексный подход к лечению мРЖ позволил статистически значимо увеличить анализируемые показатели выживаемости в сравнении с группой хирургического

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов**  
**Table 1**  
**Characteristics of patients**

Признак	Вариант противоопухолевого лечения					p
	ХЛ, n=255	НТИХТ, n=31	ИИТХТ+АПХТ, n=17	ИИТХТ, n= 67	АПХТ, n=41	
Возраст						0,224
23–55	85 (33,3)	10 (32,3)	7 (41,2)	28 (41,8)	18 (43,9)	
56–65	108 (42,4)	15 (48,4)	10 (58,8)	30 (44,8)	15 (36,6)	
66–70	62 (24,3)	6 (19,4)	0 (0,0)	9 (13,4)	8 (19,5)	
Пол						0,633
женский	95 (37,3)	8 (25,8)	5 (29,4)	24 (35,8)	12 (29,3)	
мужской	160 (62,7)	23 (74,2)	12 (70,6)	43 (64,2)	29 (70,7)	
Степень дифференцировки						0,148
GI–II	63 (24,7)	4 (12,9)	5 (29,4)	23 (34,3)	14 (34,1)	
GIII–IV	192 (75,3)	27 (87,1)	12 (70,6)	44 (65,7)	27 (65,9)	
Форма роста						0,037
диффузно-инfiltrативная	79 (31,0)	14 (45,2)	2 (11,8)	26 (38,8)	8 (19,5)	
инfiltrативно-язвенная	176 (69,0)	17 (54,8)	15 (88,2)	41 (61,2)	33 (80,5)	
Локализация опухоли						0,013
субтотальное поражение (проксимальная локализация)	14 (5,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	7 (10,4)	0 (0,0)	
тело желудка	75 (29,4)	8 (25,8)	7 (41,2)	18 (26,9)	20 (48,8)	
антральный или пилорический отдел	80 (31,4)	8 (25,8)	5 (29,4)	19 (28,4)	1 (2,4)	



Окончание таблицы 1

Признак	Вариант противоопухолевого лечения					p
	ХЛ, n=255	НТИХТ, n=31	ИИТХТ+АПХТ, n=17	ИИТХТ, n= 67	АПХТ, n=41	
субтотальное поражение (дистальная локализация)	86 (33,7)	13 (41,9)	5 (29,4)	23 (34,3)	20 (48,8)	
pT						0,148
4a	209 (82,0)	29 (93,5)	15 (88,2)	55 (82,1)	29 (70,7)	
4b	46 (18,0)	2 (6,5)	2 (11,8)	12 (17,9)	12 (29,3)	
pN						0,433
N0	88 (34,5)	11 (35,5)	7 (41,2)	23 (34,3)	11 (26,8)	
N1	40 (15,7)	6 (19,4)	3 (17,6)	8 (11,9)	9 (22,0)	
N2	45 (17,6)	0	1 (5,9)	15 (22,4)	7 (17,1)	
N3	82 (32,2)	14 (45,2)	6 (35,3)	21 (31,3)	14 (34,1)	
Объем хирургического лечения						0,390
гастрэктомия	96 (37,6)	12 (38,7)	7 (41,2)	32 (47,8)	17 (41,5)	
комбинированные операции	52 (20,4)	9 (29,0)	2 (11,8)	9 (13,4)	12 (29,3)	
субтотальная резекция желудка	107 (42,0)	10 (32,3)	8 (47,1)	26 (38,8)	12 (29,3)	

Примечание: комбинированные операции – комбинированная гастрэктомия или субтотальная резекция желудка (дистальная или проксимальная).

лечения. Установлено, что применение интраперитонеальной ХТ в нормотермическом варианте по влиянию на показатели выживаемости было эквивалентно комбинации «операция+АПХТ», равно как и адъювантное применение ИИТХТ, что подчеркивает важность применения у пациентов с инфильтративными формами мРЖ трехкомпонентной схемы лечения, включающей как радикальное хирургическое лечение, так и системную ПХТ в сочетании с гипертермической перфузией брюшной полости (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Трехлетняя выживаемость в группах сравнения**  
**Table 2**  
**3-year survival rate in comparison groups**

Вариант противоопухолевого лечения	Показатели выживаемости			
	ОВ (%±SE)	СВ (%±SE)	ВСП (%±SE)	ВСД (%±SE)
Хирургическое лечение, n=255	46,5±3,1	51,5±3,2	40,6±3,2	45,3±3,2
НТИХТ, n=31	54,8±8,9	65,4±9,3	58,0±9,7	61,5±9,5
ИИТХТ+АПХТ (7–8 курсов), n=17	76,5±10,3*	81,2±9,8*	81,6±9,6*	81,2±9,8*
ИИТХТ, n=67	52,2±6,1	57,6±6,3	47,9±6,4	56,1±6,3
АПХТ (6–8 курсов), n=41	60,4±8,5	62,8±8,4	57,6±8,2	66,5±7,6
p <sub>log-rank</sub>	0,004	0,002	<0,001	<0,001

Примечания: при расчете показателей ВСД в качестве события учитывалось развитие МПД, как изолированное, так и в комбинации с ОЛГМ; \* статистически значимые различия между группой ИИТХТ+АПХТ и группой ХЛ.

Применение комбинации ИИТХТ с АПХТ сопровождалось наиболее эффективным предупреждением прогрессирования опухолевого процесса, что согласуется с результатами ряда исследований, опубликованных ранее в литературе [9, 10, 18, 19].

Установлено, что в рассматриваемых когортах пациентов была отмечена сопоставимая КИ летальных исходов от осложнений лечения и летальных исходов от неонкологической патологии, что свидетельствует об отсутствии влияния проведенного противоопухолевого лекарственного лечения, в частности интраперитонеальной химиотерапии в различных вариантах, а также сочетания ее с АПХТ, на течение послеоперационного периода и характер клинического течения сопутствующей патологии, что ранее было отмечено на предыдущих этапах исследования [20, 21] (табл. 3).

**Таблица 3**  
Трехлетняя кумулятивная инцидентность неблагоприятных событий в группах сравнения  
**Table 3**  
3-year cumulative incidence of adverse events in comparison groups

Вариант противоопухолевого лечения	Трехлетняя кумулятивная инцидентность (%±SE)		
	Прогрессирование рака желудка	Летальные исходы от осложнений лечения	Летальные исходы от неонкологической патологии
Хирургическое лечение, n=255	57,0±3,1	1,2±0,7	4,7±1,3
НТИХТ, n=31	35,5±8,8*	0	16,1±6,7
ИИТХТ+АПХТ (7–8 курсов), n=17	17,6±9,6*	0	5,9±5,9
ИИТХТ, n=67	47,8±6,2	3,0±2,1	6,0±2,9
АПХТ (6–8 курсов), n=41	42,1±8,3	2,9±2,9	0
P <sub>Gray</sub>	<0,001	0,723	0,10

Примечание: \* статистически значимые различия при post-hoc-сравнении с группой хирургического лечения.

**Таблица 4**  
Трехлетняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанной с прогрессированием опухолевого процесса, в группах сравнения  
**Table 4**  
3-year cumulative incidence of gastric cancer progression options and cases of mortality not associated with tumor progression in comparison groups

Вариант противоопухолевого лечения	Трехлетняя кумулятивная инцидентность (%±SE)			
	МПД	ОЛГМ	МПД+ОЛГМ	Летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения
Хирургическое лечение, n=255	33,4±3,0	13,0±2,1	10,6±1,9	5,9±1,5
НТИХТ, n=31	12,9±6,2*	19,4±7,3	3,2±3,3	16,1±6,7
ИИТХТ+АПХТ (7–8 курсов), n=17	0*	17,6±9,6	0*	5,9±5,9
ИИТХТ, n=67	22,4±5,1	25,4±5,4	0*	9,0±3,5
АПХТ (6–8 курсов), n=41	15,4±5,9	16,5±6,3	10,2±4,9	2,9±2,9
P <sub>Gray</sub>	<0,001	0,057	0,011	0,087

Примечание: \* статистически значимые различия при post-hoc сравнении с группой хирургического лечения.





В табл. 4 указано, что детальный анализ вариантов прогрессирования мРЖ продемонстрировал, что увеличение показателей выживаемости при применении различных вариантов адъювантного лечения было обусловлено главным образом снижением КИ МПД как в изолированном варианте, так и в сочетании с МПД. Применение АПХТ или интраперитонеальной химиотерапии в любом из рассмотренных вариантов сопровождалось эффективным снижением КИ МПД в сравнении с группой хирургического лечения. В табл. 4 указано, что применение АПХТ по своей эффективности было сопоставимым с нормотермическим вариантом химиотерапии, а комплексный подход с применением комбинации ИИТХТ+АПХТ позволил избежать развития МПД как в изолированном варианте, так и в комбинации с ОЛГМ.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные выше результаты демонстрируют возможность предупреждения МПД при проведении различных вариантов интраперитонеальной химиотерапии (ИХТ), а также при комбинации ИХТ с АПХТ, что согласуется с рядом исследований (включая метаанализы), опубликованных в последние годы и продемонстрировавших положительное ее влияние на клиническое течение мРЖ [10, 18, 19, 22]. В отличие от ранее опубликованных работ по оценке эффективности системной АПХТ в данном исследовании была отмечена возможность предупреждения прогрессирования опухолевого процесса у радикально оперированных пациентов, при этом значения КИ прогрессирования опухолевого процесса после применения АПХТ были статистически значимо ниже в сравнении с группой хирургического лечения и сопоставимы с таковыми после применения нормотермического и гипертермического перфузионного вариантов ИХТ в изолированном варианте (без комбинации с системной АПХТ). Результаты проведенного нами ретроспективного анализа подтвердили ранее опубликованные результаты исследования CLASSIC, проведенного в Южной Корее Y.-J. Bang et al. (2012) [5], в котором адъювантное применение комбинации оксалиплатин/капецитабин (CapeOx) имело своим следствием статистически значимое увеличение показателей 3-летней безрецидивной выживаемости с 59 до 74% ( $p < 0,001$ ), а также снижение количества случаев прогрессирования мРЖ, включая МПД. В то же время представленная в табл. 2–4 оценка эффективности АПХТ в предупреждении МПД не согласуется с результатами абсолютного большинства ранее проведенных исследований, продемонстрировавших ее неэффективность, но при использовании других схем АПХТ [22–24]. Внедрение в широкую клиническую практику ППХТ, равно как и использование неоадъювантной полихимиотерапии (НПХТ), существенно не повлияло на частоту МПД [3, 22, 25].

В работе Agnes A. et al. (2020) [22] применение НПХТ не оказало влияния на частоту и взаимоотношение между ранними и поздними случаями прогрессирования опухолевого процесса, которые составили в группе неоадъювантного лечения 61/39%, в группе сравнения – 72/28% соответственно, не достигнув статистической значимости ( $p = 0,092$ ). В исследовании Caspers I.A. et al. (2021) [3] было отмечено, что после применения ППХТ у радикально оперированных пациентов прогрессирование мРЖ с развитием МПД имело место у 16% пациентов, при этом практически у 2/3 из них (66%) канцероматоз был единственным проявлением прогрессирования опухолевого процесса, не сочетаясь с другими вариантами отдаленного метастазирования. Последнее может свидетельствовать только о том, что ППХТ,

предупреждая системное прогрессирующее опухолевое заболевание, не влияет на развитие МПД.

Таким образом, результаты оценки влияния различных вариантов противоопухолевого лекарственного лечения у пациентов наиболее неблагоприятной когорты (инфильтративный мРЖ с инвазией первичной опухоли серозной оболочки с метастатическим поражением регионарных лимфоколлекторов или без) свидетельствуют о возможности предупреждения развития МПД (как в изолированном варианте, так и в комбинации с ОЛГМ) при применении как АПХТ, так и интраперитонеальной химиотерапии в различных вариантах. Однако комплексный подход с использованием как системной АПХТ, так и гипертермической перфузии брюшной полости имеет своим следствием действительно эффективное влияние на продолжительность жизни радикально оперированных пациентов, создавая реальные предпосылки для повышения результативности лечения мРЖ. Однако, несмотря на определенные успехи, достигнутые в данном направлении, следует признать, что проблема предупреждения развития МПД далека от разрешения.

Данное исследование позволило определить ряд проблем, которые в перспективе требуют своего решения для повышения эффективности лечения мРЖ. Во-первых, это проблема прогнозирования вероятности развития МПД в до- или интраоперационном периоде для индивидуального подхода при определении показаний для дополнения системной полихимиотерапии (адъювантной или периоперационной) одним из вариантов интраперитонеальной химиотерапии у пациентов группы риска развития МПД. Несмотря на преимущественно локальный характер противоопухолевой активности вводимых интраперитонеально цитостатиков, не исключается развитие системных токсических осложнений. Следовательно, проведение интраперитонеальной химиотерапии всей когорте радикально прооперированных по поводу мРЖ представляется нецелесообразным из-за избыточности лечения, что подразумевает под собой превышение риска развития осложнений при применении интраперитонеальной химиотерапии (в том числе перфузионной ИИТХТ) в сравнении с потенциальной пользой увеличения выживаемости благодаря снижению частоты МПД. Второй проблемой является оценка вероятности МПД при мРЖ в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от варианта проведенного лекарственного лечения (системная химиотерапия, интраперитонеальная химиотерапия в нормотермическом или гипертермическом варианте или их сочетание). Представленные в табл. 2–4 отдаленные результаты адъювантного применения вариантов лекарственного противоопухолевого лечения продемонстрировали различную их эффективность в предупреждении развития МПД, следствием чего может быть различная вероятность появления диссеминации в отдаленные сроки после проведенного радикального лечения. Если принимать во внимание сложности диагностики МПД на ранних стадиях развития, актуальной для дальнейшего изучения проблемой представляется уточнение сроков МПД после различных вариантов противоопухолевого лечения с одновременной оценкой вероятности появления диссеминации (на основании оценки факторов неблагоприятного прогноза, имеющихся у конкретного пациента). Решение данной проблемы может позволить индивидуализированно подойти к планированию показаний и определению сроков для проведения лапароскопий second-look с целью макроскопической оценки состояния брюшины и морфологического исследования ее биоптатов.



## ■ ВЫВОДЫ

1. Применение НТИХТ, перфузионной ИИТХТ, комбинации перфузионной ИИТХТ и системной АПХТ, а также АПХТ у пациентов с инфильтративным мРЖ рТ4N0-3M0 сопровождается снижением 3-летней КИ прогрессирования опухолевого процесса, показатели которой составили после каждого из вышеприведенных вариантов лечения соответственно  $35,5 \pm 8,8$ ;  $47,8 \pm 6,2$ ;  $17,6 \pm 9,6$ ;  $42,1 \pm 8,3\%$ , в том числе 3-летней кумулятивной инцидентности МПД (в изолированном варианте)  $12,9 \pm 6,2$ ;  $22,4 \pm 5,1$ ; 0;  $15,4 \pm 5,9\%$ ; кумулятивной инцидентности сочетания МПД с другими локализациями отдаленных метастазов  $3,2 \pm 3,3$ ; 0; 0;  $10,2 \pm 4,9\%$ .
2. Наибольшая эффективность снижения 3-летней кумулятивной инцидентности МПД отмечена для пациентов с инфильтративным мРЖ рТ4N0-3M0 после НТИХТ ( $12,9 \pm 6,2\%$ ) и при сочетании перфузионной ИИТХТ и системной АПХТ (случаев МПД не отмечено), а для комбинации МПД с другими локализациями отдаленных метастазов – для групп ИИТХТ и ИИТХТ+АПХТ (случаев МПД не отмечено, кумулятивная инцидентность составила 0). Следствием комплексного подхода к лечению было статистически значимое увеличение показателей 3-летней общей выживаемости –  $76,5 \pm 10,3\%$ , в группах НТИХТ, перфузионной ИИТХТ, АПХТ, хирургического лечения – соответственно  $54,8 \pm 8,9$ ;  $52,2 \pm 6,1$ ;  $60,4 \pm 8,5$ ;  $46,5 \pm 3,1\%$  ( $p_{\log\text{-rank}}=0,004$ ).
3. Для увеличения сроков ремиссии опухолевого процесса после радикального хирургического лечения инфильтративных форм рака желудка целесообразно дополнение стандартного подхода (операция в сочетании с системной полихимиотерапией) проведением перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии.
4. Возможность предупреждения развития МПД при проведении системной АПХТ, нормотермического и гипертермического вариантов ИХТ, в том числе и при комбинации перфузионной ИИТХТ и системной АПХТ, определяет необходимость учета объема лекарственного лечения при оценке вероятности развития МПД при радикальном лечении мРЖ. Использование данной информации возможно как в дооперационном и/или интраоперационном периоде для определения оптимального объема лечения (в одном из вышеперечисленных вариантов) с учетом исходной вероятности развития МПД и возможностей ее коррекции при использовании одного из вышеперечисленных вариантов, так и в отдаленные сроки после проведенного радикального противоопухолевого лечения (с учетом изменившейся вероятности развития МПД) для оптимизации объема диспансерного наблюдения.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okeanov A.E., et al. *Cancer in Belarus: facts and figures*. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Registry for 2010–2019. Polyakov S.L., ed. Minsk: RNPTS OMR im. N.N. Aleksandrova; 2021. 298 p. (in Russian)
2. Liu D., Lu M., Li J., et al. The patterns and timing of recurrence after curative resection for gastric cancer in China. *World J. Surg. Oncol.* 2016;14(1):305. doi: 10.1186/s12957-016-1042-y
3. Caspers I. A., Sikorska K., Slagter A.E., et al. Risk factors for metachronous isolated peritoneal metastasis after preoperative chemotherapy and potentially curative gastric cancer resection: results from the CRITICS trial. *Cancers.* 2021;13(18):4626. doi: 10.3390/cancers13184626
4. Revtovich M.Yu. Assessment of the methylation status of the RECK gene in predicting metachronous peritoneal dissemination in patients with resectable gastric cancer. *Eurasian Journal of Oncology.* 2021;9(1):40–48. (in Russian)
5. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K., et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9813):315–321. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4

6. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *The New Engl. J. of Med.* 2007;357(18):1810–1820. doi: 10.1056/NEJMoa072252
7. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
8. Yonemura Y., de Aretxabala X., Fujimura T., et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterol.* 2001;48(42):1776–1782.
9. Götze T.O., Piso P., Lorenzen S., et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma – the phase III "PREVENT" – (FLOT9) trial of the AIO /CAOIG /ACO. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1158. doi: 10.1186/s12885-021-08872-8
10. Reutovich M.Y., Krasko O.V., Sukonko O.G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review. *J. Gastrointest. Oncol.* 2021;12(1):5–17. doi.org/10.21037/jgo-20-129
11. Desiderio J., Chao J., Melstrom L., et al. The 30-year experience – a meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur. J. Cancer.* 2017;79:1–14. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.030
12. Japanese gastric cancer association Japanese classification of gastric carcinoma. *Gastric Cancer.* 2011;14(2):101–112.
13. Sukonko O.G., Krasny S.A., eds. Algorithms for the diagnosis and treatment of patients with malignant neoplasms. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. No. 258 dated March 11, 2012. Minsk; 2012. 508 p.
14. Fine J.P., Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J. of the Amer. Stat. Assoc.* 1999;94(446):496–509. doi.org/10.2307/2670170
15. Kuk D., Varadhan R. Model selection in competing risks regression. *Stat. Med.* 2013;32(18):3077–3088.
16. R Core Team. R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2022. Available at: <http://www.R-project.org/> (accessed 14 June 2023).
17. Gray B. *cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks*. R package version 2.2-7. 2014. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk> (accessed 11.05.2023).
18. Zhang J.F., Lv L., Zhao S., et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with surgery: a 12-year meta-analysis of this promising treatment strategy for advanced gastric cancer at different stages. *Annals of Surgical Oncology.* 2022;29(5):3170–3186. doi: 10.1245/s10434-021-11316-z
19. Kunte A.R., Parry A.M., Bhandare M.S. Role of prophylactic HIPEC in non-metastatic, serosa-invasive gastric cancer: a literature review. *Pleura and Peritoneum.* 2022;7(3):103–115. doi: 10.1515/pp-2022-0104
20. Revtovich M.Yu., Shmak A.I., Kras'ko O.V. The effectiveness of intraoperative thermochemotherapy in resectable gastric cancer pT4a-bN0-3M0. *Healthcare.* 2018;6:55–60. (in Russian)
21. Revtovich M.Yu. The use of local intraperitoneal chemotherapy for the prevention of peritoneal dissemination after radical treatment of gastric cancer. *Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2021;12(3):33–41. (in Russian)
22. Ji ZH, Zhang Y, Li Y. Intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for prevention and treatment of peritoneal metastases from gastric cancer: a narrative review. *J. of Gastrointestinal Oncology.* 2021;12(1):70–78. doi: 10.21037/jgo-20-262
23. Agnes A, Biondi A, Laurino A., et al. A detailed analysis of the recurrence timing and pattern after curative surgery in patients undergoing neoadjuvant therapy or upfront surgery for gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2020;122(2):293–305. doi: 10.1002/jso.25959
24. Seyfried F., von Rahden B.H., Miras A.D., et al. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin—a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients. *BMC Cancer.* 2015;15:73. doi: 10.1186/s12885-015-1081-8
25. Lee J.H., Chang K.K., Yoon C., et al. Lauren Histologic Type Is the Most Important Factor Associated With Pattern of Recurrence Following Resection of Gastric Adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 2018;267(1):105–113. doi: 10.1097/SLA.0000000000002040
26. Ikoma N., Chen H.C., Wang X., et al. Patterns of initial recurrence in gastric adenocarcinoma in the era of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(9):2679–2687. doi: 10.1245/s10434-017-5838-y