

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АДЬЮВАНТНОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАДИКАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ФОРМ РАКА ЖЕЛУДКА

М.Ю. РЕВТОВИЧ¹, О.В. КРАСЬКО², А.В. ИВАНОВ³

¹Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь;

²Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь;

³Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Высокая биологическая агрессивность инфильтративных форм рака желудка диктует необходимость комплексного подхода к их радикальному лечению с применением адьювантной перфузионной термохимиотерапии (АПТХТ) и системной адьювантной полихимиотерапии (АПХТ).

Цель исследования – оценить эффективность комбинации АПТХТ и системной АПХТ у пациентов, радикально оперированных по поводу инфильтративных форм рака желудка pT4a-bN0-3M0.

Методы: Проведен анализ результатов лечения 141 радикально оперированного по поводу РЖ (pT4a-bN0-3M0, III-IV тип по R. Borjmann) пациента, у 18 из которых было проведено комплексное лечение, включающее комбинацию радикальной операции с АПТХТ и системной АПХТ (оксалиплатин 100 мг/м² (1 день курса), капецитабин 1000 мг/м² или тегафур 10-15 мг/кг (2 раза/сутки, 1-14 день курса), перерыв 7 дней, 8 курсов) – группа АПТХТ+АПХТ. В качестве групп сравнения использовали данные 55 радикально оперированных пациентов (хирургический контроль), а также 68 пациентов, у которых радикальная операция была дополнена АПТХТ (цисплатин 50 мг/м² + доксорубицин 50 мг/м², 42°C, 1 час) – группа АПТХТ. Для оценки отдаленных результатов лечения использованы анализ конкурирующих рисков, метод множительных оценок Каплана-Мейера, многофакторный анализ (модель Кокса, модель Файна-Грея).

Результаты: В группе комплексного лечения отмечено снижение риска наступления неблагоприятного исхода, связанного с прогрессированием опухолевого процесса – $\beta = -2,14$; ОР 0,12 (95% ДИ 0,04-0,38), $p < 0,001$, а также риска развития канцероматоза – $\beta = -1,99$; ОР 0,14 (95% ДИ 0,04-0,44), $p < 0,001$; увеличение показателей 5-летней выживаемости (в сравнении с группами контроля): скорректированной – $81,9 \pm 9,5\%$ ($p = 0,003$); выживаемости, свободной от прогрессирования – $82,2 \pm 9,3\%$ ($p < 0,001$); выживаемости, свободной от диссеминации – $81,9 \pm 9,5\%$ ($p < 0,001$).

Заключение: 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.

Ключевые слова: рак желудка, адьювантная перфузионная термохимиотерапия (АПТХТ), адьювантная системная полихимиотерапия (АПХТ).

Введение: Высокий инвазивный и метастатический потенциал инфильтративных форм рака желудка (РЖ) обуславливает раннее прогрессирование опухолевого процесса даже у радикально оперированных пациентов [1]. Последнее определяет необходимость применения комплексного лечения, направленного на предупреждение развития различных вариантов прогрессирования РЖ, как имплантационных метастазов, так и системного прогрессирования в виде лимфогематогенного метастазирования. Современная стратегия радикального лечения местнораспространенного РЖ предполагает применение периоперационной или адьювантной полихимиотерапии (АПХТ) [2, 3], что не позволяет предупредить развитие метастазов перитонеальной диссеминации (МПД) из-за недостаточно эффективного проникновения химиопрепаратов из системного кровотока в ткани брюшины благодаря наличию гематоперитонеального барьера. В ряде последних публикаций подчеркивается перспективность

применения для этой цели адьювантной перфузионной термохимиотерапии (АПТХТ) [4]. Также отмечается необходимость комбинации её с АПХТ для предупреждения системного прогрессирования РЖ [5-7].

Цель исследования – оценить эффективность комбинации АПТХТ и системной АПХТ у пациентов, радикально оперированных по поводу инфильтративных форм рака желудка pT4a-bN0-3M0.

Материалы и методы: Исследование проведено на базе Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова за 2008-2021 гг. При подготовке данной статьи использованы данные о результатах лечения 141 пациента, радикально оперированного по поводу РЖ IIB-IIIС стадии (III-IV тип по Borjmann, 1926). У 18 пациентов был применён ранее разработанный комплексный подход к лечению [5-7], включавший помимо радикальной операции, комбинацию АПТХТ (цисплатин, доксорубицин, 42°C, 1 час) в сочетании с 7-8

курсами АПХТ (оксалиплатин, капецитабин или тегафур) – группа АПТХТ+АПХТ. Для сравнительной оценки влияния данного комплексного подхода на структуру прогрессирования и показатели выживаемости использовали данные пациентов, включенных в ранее проведенное проспективное рандомизированное исследование [8], в рамках которого были сформированы 2 группы: 1) группа АПТХТ (68 человек, из них мужчин – 42, женщин – 26; средний возраст – 56±8 лет) –

в лечении помимо радикальной операции использована АПТХТ в режиме, представленном выше; 2) группа хирургического контроля (ХК) (55 человек, из них мужчин – 34, женщин – 21; средний возраст – 56±9 лет) (Таблица 1). Адьювантная терапия в группах сравнения не проводилась согласно действовавшему в Республике Беларусь в период проведения проспективного рандомизированного исследования стандартам лечения РЖ.

Таблица 1 – Характеристика пациентов исследования

Признак	Группа ХК, n=55 (%)	Группа АПТХТ, n=68 (%)	Группа АПТХТ+АПХТ, n=18 (%)	p
Возраст (годы), среднее±SD	56,0±10,0	56,0±8,0	56,0±8,0	0,951
Пол				0,725
мужской	34 (61,8)	42 (61,8)	13 (72,2)	
женский	21 (38,2)	26 (38,2)	5 (27,8)	
pT				0,626
pT4a	48 (87,3)	55 (80,9)	15 (83,3)	
pT4b	7 (12,7)	13 (19,1)	3 (16,7)	
pN				0,576
pN0	14 (25,5)	23 (33,8)	7 (38,9)	
pN1	6 (10,8)	8 (11,8)	3 (16,6)	
pN2	14 (25,5)	15 (22,1)	1 (5,6)	
pN3	21 (38,2)	22 (32,3)	7 (38,9)	
G				0,139
GI	4 (7,3)	6 (8,8)	1 (5,6)	
GII	9 (16,4)	17 (25)	4 (22,2)	
GIII	29 (52,7)	39 (57,4)	13 (72,2)	
GIV	13 (23,6)	6 (8,8)	0	

Примечание: SD – стандартное отклонение

При оценке отдаленных результатов лечения проведена оценка: скорректированной выживаемости (в качестве события при расчете принимали факт смерти от причины, связанной с РЖ); выживаемости, свободной от прогрессирования (в качестве события при расчете принимали факт регистрации прогрессирования РЖ, а также факт смерти от причины, связанной с РЖ); выживаемости, свободной от диссеминации (в качестве события при расчете принимали факт регистрации диссеминации опухоли по брюшине, а также факт смерти от причины, связанной с РЖ).

Для оценки показателей выживаемости использовали метод множительных оценок Каплана-Мейера с расчетом стандартной ошибки (SE) 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) прогрессирования РЖ с развитием: а) МПД; б) отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОЛГМ). Под кумулятивной инцидентностью понимали интенсивный показатель, отражающий накопление рассматриваемых событий за определенный временной интервал в динамике наблюдения. При оценке КИ вариантов прогрессирования РЖ в качестве события рассматривались: для МПД – наступление прогрессирования с развитием канцероматоза независимо от другого варианта прогрессирования, если они были установлены одновременно; для ОЛГМ – случаи любого прогрессирования при отсутствии признаков канцероматоза.

Сравнение КИ вариантов прогрессирования для двух групп осуществляли с помощью критерия Грея [9], для определения факторов неблагоприятного прогноза развития метастазной перитонеальной диссеминации использовали модель Файна-Грея [10]. Для оценки влияния использованного варианта лечения и характеристик опухолевого процесса на выживаемость использовалась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса [11]. При парных сравнениях учитывалась поправка на множественные сравнения Бонферрони.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием статистического пакета R. 3.1.1 (GPL лицензия) с использованием пакетов *survival* [12] и *cmprsk* [13].

Результаты: Медиана наблюдений в группе АПТХТ+АПХТ составила 84 мес., в группах сравнения – 104 мес.

Отмеченная при проведении промежуточной оценки результатов данного исследования [5, 6, 7] тенденция в улучшении отдаленных результатов лечения у наиболее прогностически неблагоприятной когорты пациентов сохранилась, несмотря на увеличение количества пациентов в группе АПТХТ+АПХТ и увеличение периода наблюдения. В частности, использованный комплексный подход к лечению позволил снизить как общее количество случаев прогрессирования РЖ, так и частоту развития МПД, которые в группах АПТХТ+АПХТ, АПТХТ, ХК составили соответственно: 1) частота прогрессирования – 16,7%; 55,9%; 87,3% ($p < 0,001$); 2) частота МПД – 0%; 23,5%; 78,2% ($p < 0,001$). В группе АПТХТ+АПХТ в рассматриваемые сроки наблюдения не зарегистрировано случаев МПД и метастазов.

стазов в печени, явившихся наиболее частыми вариантами прогрессирования в двух группах сравнения.

Вышеизложенное свидетельствует об изменении структуры прогрессирования РЖ на фоне применения комбинации АПТХТ и АПХТ, проявившемся значительным уменьшением частоты МПД. Данные изменения привели,

в свою очередь, к изменению кумулятивной инцидентности рассматриваемых вариантов прогрессирования РЖ: случаев МПД отмечено не было (КИ данного варианта прогрессирования – 0), а кумулятивная инцидентность ОЛГМ была сопоставима с группой ХК и статистически значимо ниже в сравнении с группой АПТХТ (Таблица 2).

Таблица 2 – 5-летняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка

Кумулятивная инцидентность (КИ)	Группа пациентов / Значение кумулятивной инцидентности (%±SE)			P _{Gray}
	АПТХТ+АПХТ	АПТХТ	ХК	
КИ перитонеальной диссеминации*	0	23,6±5,2	75,1±6,1	<0,001
КИ ОЛГМ**	17,1 ±9,3	28,0±5,5	5,5±3,1	0,007

Примечания:

* – событием считали наступление прогрессирования с развитием МПД независимо от другого варианта прогрессирования, если они были установлены одновременно;

** – событием считали любое прогрессирование при отсутствии признаков МПД

Снижение частоты и КИ прогрессирования РЖ, включая развитие МПД, при применении комбинации АПТХТ+АПХТ у радикально оперированных пациентов обусловили увеличение 5-летней выживаемости: в группах АПТХТ+АПХТ, АПТХТ, ХК: 1) скорректированная выживаемость – 81,9±9,5%; 45,1±6,4%; 30,5±6,4%, соответственно (p=0,003); 2) выживаемость, свободная от прогрессирования – 82,2±9,3%; 43,7±6,3%; 18,2±5,2%, соответственно (p<0,001); 3) выживаемость, свободная от диссеминации – 81,9±9,5%; 45,2±6,3%; 21,3±5,6%, соответственно (p<0,001).

Для установления характера совместного влияния ряда факторов, определяющих как местную распро-

страненность опухолевого процесса (pN), так и объем проведенного противоопухолевого лечения, на клиническое течение РЖ в отдаленные сроки после перенесенного радикального лечения был проведен многофакторный анализ с использованием следующих прогностических моделей:

1) модель Кокса – для оценки факторов риска наступления неблагоприятного исхода в связи с прогрессированием РЖ (Таблица 3);

2) модель Fine & Gray – для определения факторов риска МПД, как наиболее частого и прогностически неблагоприятного варианта прогрессирования инфильтративного РЖ (в сравнении с ОЛГМ) (Таблица 4).

Таблица 3 – Оценка относительного риска наступления неблагоприятного исхода, связанного с прогрессированием РЖ (модель Кокса)

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом	Результаты регрессионного анализа		
	β	ОР (95% ДИ)*	p
pN1-2 против pN0	0,84	2,3 (1,3-4,3)	0,007
pN3 против pN0	1,58	4,8 (2,6-9)	<0,001
Тип операции: Стандартная или комбинированная гастрэктомия против Субтотальная резекция желудка	0,57	1,8 (1,1-2,8)	0,018
Хирургическое лечение + АПТХТ против Хирургическое лечение	-0,76	0,47 (0,3-0,72)	<0,001
Хирургическое лечение + АПТХТ + АПХТ против Хирургическое лечение	-2,14	0,12 (0,04-0,38)	<0,001

Примечания: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

Таблица 4 – Оценка относительного риска прогрессирования с развитием метакхронной перитонеальной диссеминации (модель Fine & Gray)

Факторы, ассоциированные с развитием метакхронной перитонеальной диссеминации	Результаты регрессионного анализа		
	β	ОР (95% ДИ)	p
pN1-2 против pN0	0,84	2,3 (1,2-4,4)	0,009
pN3 против pN0	1,48	4,4 (2,3-8,2)	<0,001
Тип операции: Стандартная или комбинированная гастрэктомия против Субтотальная резекция желудка	0,51	1,7 (1,03-2,7)	0,039
Хирургическое лечение + АПТХТ против Хирургическое лечение	-0,65	0,52 (0,34-0,81)	0,004
Хирургическое лечение + АПТХТ + АПХТ против Хирургическое лечение	-1,99	0,14 (0,04-0,44)	<0,001

Примечания: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

В модель не были включены ряд общеизвестных предикторов неблагоприятного клинического течения РЖ, использованных в данном исследовании в качестве критериев включения: а) макроскопическая форма роста – III-IV тип по Borrmann; б) инвазия опухолью серозной оболочки желудка или переход опухоли на соседние структуры – pT4a-b.

Установлено, что факторами риска наступления неблагоприятного исхода в связи с прогрессированием РЖ (модель Кокса, Таблица 3) и развития метастатической перитонеальной диссеминации (модель Fine & Gray, Таблица 4) явились:

1. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов – отмечено увеличение как риска неблагоприятного исхода, связанного с прогрессированием РЖ, так и риска развития МПД параллельно увеличению степени метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов. Ранее это было отмечено при оценке промежуточных результатов данного исследования [5-7] и согласуется с данными литературы [14].

2. Необходимость выполнения гастрэктомии в стандартном или комбинированном варианте в связи с более распространенным опухолевым процессом (в сравнении с субтотальной резекцией желудка).

Применение АПТХТ в изолированном варианте и в комбинации с системной АПХТ снижало риск наступления неблагоприятного исхода, связанного с прогрессированием РЖ, а также риск МПД, что ранее было отмечено на предыдущих этапах исследования [7]. Примечательно, что достигнутый эффект сохранился, несмотря на увеличение медианы наблюдения.

Последнее подчеркивает важность использования АПТХТ (или интраперитонеальной химиотерапии в любом из известных вариантов) в рамках комплекса лечебных мероприятий у пациентов, радикально оперированных по поводу инфильтративных форм РЖ, с целью предупреждения наиболее прогностически неблагоприятного варианта прогрессирования РЖ, а именно метастатической перитонеальной диссеминации.

Обсуждение: Представленные результаты собственных исследований наглядно демонстрируют необходимость и целесообразность применения АПТХТ в качестве обязательного компонента комплексного лечения инфильтративных форм РЖ, что не противоречит современным стандартам радикального лечения данной патологии, предполагающим помимо оперативного лечения применение одного из вариантов системной химиотерапии – периоперационной или адъювантной.

Ранее было отмечено, что несомненным преимуществом сочетания интраперитонеальной и системной химиотерапии у радикально оперированных по поводу инфильтративных форм РЖ пациентов является возможность одновременного предупреждения различных вариантов прогрессирования РЖ: а) метастатической перитонеальной диссеминации благодаря элиминации свободных опухолевых клеток из полости брюшины путем проведения АПТХТ; б) системного прогрессирования РЖ благодаря проведению АПХТ [1, 5, 15, 16]. Продемонстрированные выше результаты подчеркивают адекватность по-

добного подхода для улучшения отдаленных результатов лечения рассматриваемой категории пациентов, а также демонстрируют длительную ремиссию опухолевого процесса у пациентов прогностически неблагоприятной категории (инфильтративный рак, метастатическое поражение регионарных лимфоколлекторов, инвазия серозной оболочки желудка).

Перспективным направлением улучшения результатов лечения местнораспространенного РЖ, по нашему мнению, представляется дифференцированный подход к определению объема противоопухолевого лечения на основании индивидуальной оценки вероятности развития метастатической перитонеальной диссеминации путем использования прогностических моделей. Последнее позволит дополнить стандартный объем лечебных мероприятий перфузионной термохимиотерапией именно у пациентов с объективно установленным высоким риском развития МПД, предотвратив, таким образом, проведение избыточного лечения у пациентов с низким (или стандартным риском) рассматриваемого варианта прогрессирования и избежав нежелательных осложнений, связанных с необоснованным проведением АПТХТ и/или АПХТ [1, 4, 15, 16].

Заключение: Для увеличения сроков ремиссии опухолевого процесса в рамках радикального лечения инфильтративных форм РЖ pT4a-bN0-3M0 целесообразно применение комбинации системной АПХТ и АПТХТ.

Дополнение радикального хирургического лечения перфузионной термохимиотерапией (цисплатин, доксорубин, при температуре 42°C, 1 час) в сочетании с 7-8 курсами адъювантной полихимиотерапии (оксалиплатин в сочетании с капецитабином или тегафуром) позволяет снизить как риск метастатической перитонеальной диссеминации ($\beta = -0,65$; ОР 0,52 (95% ДИ 0,34-0,81), $p = 0,004$), так и риск прогрессирования рака желудка в любом из вариантов ($\beta = -0,76$; ОР 0,47 (95% ДИ 0,3-0,72), $p < 0,001$), что способствует увеличению выживаемости прогностически неблагоприятной категории пациентов.

Представляется актуальной разработка прогностических моделей, позволяющих оценить риск развития метастатической перитонеальной диссеминации для индивидуального подхода к определению объема радикального лечения местнораспространенного рака желудка, включая инфильтративные его формы.

Список использованных источников:

1. Zhang J.F., Lv L., Zhao S., Zhou Q., Jiang C.G. *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Combined with Surgery: A 12-Year Meta-Analysis of this Promising Treatment Strategy for Advanced Gastric Cancer at Different Stages* // *Ann. Surg. Oncol.* – 2022. – Vol. 29, № 5. – P. 3170–3186. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11316-z>
2. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., 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. – Vol. 393(10184). – P. 1948–1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
3. Kim I.H., Park S.S., Lee C.M., Kim M.C., Kwon I.K., Min J.S., Kim H.I., Lee H.H., Lee S.I., Chae H. *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. – 2018. – Vol. 25, № 5. – P. 1176–1183. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6375-z>

4. Dominic J.L., Kannan A., Tara A., Hakim Mohammed A.R., Win M., Khorochkov A., Sultan W., Ahmed A., Kantamaneni K., Syzmannski M.W., Singh R., Marquez R.A., Asarian A., Thirunavukarasu P., Keskisen G. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the prevention and control of peritoneal metastasis in patients with gastrointestinal malignancies: a systematic review of randomized controlled trials // EXCLI J. – 2021. – Vol. 20. – P. 1328–1345. <https://doi.org/10.17179/excli2021-4108>

5. Ревтович М.Ю. Результаты использования комбинации перфузионной термохимиотерапии с адъювантной системной полихимиотерапией у пациентов с резектабельным раком желудка pT4a-bN0-3M0 // Поволжский онколог. вестн. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 32–41. [Revtovich M.YU. Rezul'taty ispol'zovaniya kombinatsii perfuzionnoj termohimioterapii s ad'yuvantnoj sistemnoj polihimioterapieju pacientov s rezektabel'nyim rakom zheludka pT4a-bN0-3M0 // Povolzhskij onkologicheskij vestnik – 2020. – T. 11, № 1. – S. 32–41.] <http://oncovestnik.ru/none/rezultaty-ispolzovaniya-kombinatsii-perfuzionnoj-termohimioterapii-s-ad-yuvantnoj-sistemnoj-polikhimioterapieju-patsientov-s-rezektabelnyim-rakom-zheludka-pt4a-bn0-3m0/>

6. Ревтович М.Ю., Красько О.В., Малькевич В.Т. Результаты комплексного лечения рака желудка pT4a-bN0-3M0 // Евразийский онколог. журн. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 101–112. [Revtovich M.YU., Kras'ko O.V., Mal'kevich V.T. Rezul'taty kompleksnogo lecheniya raka zheludka pT4a-bN0-3M0 // Evrazijskij onkologicheskij zhurnal – 2021. – T. 9, № 2. – S. 101–112] https://recipe.by/wp-content/uploads/2021/07/YEL_2_2021_EOZH_RB-Rezultaty-kompleksnogo-lecheniya-raka-zheludka-pT4a-bN0-3M0.pdf

7. Ревтович М.Ю., Красько О.В., Малькевич В.Т., Потеяко А.И. Результаты радикального лечения инфильтративных форм рака желудка с применением перфузионной термохимиотерапии // Евразийский онколог. журн. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 107–117. [Revtovich M.YU., Kras'ko O.V., Mal'kevich V.T., Potejko A.I. Rezul'taty radikal'nogo lecheniya infiltrativnyh form raka zheludka s primeneniem perfuzionnoj termohimioterapii // Evrazijskij onkologicheskij zhurnal. – 2022. – T. 10, № 2. – S. 107–

117] https://recipe.by/wp-content/uploads/2022/07/107-117_eog-2-2022-t10.pdf

8. Reutovich M.Yu., Krasko O.V., Sukonko O.G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients // Eur. J. Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 45, № 12. – P. 2405–2411. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.07.030>

9. Kuk D., Varadhan R. Model selection in competing risks regression // Stat. Med. – 2013. – Vol. 32, № 18. – P. 3077–3088. <https://doi.org/10.1002/sim.5762>

10. Fine J.P., Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk // J. Amer. Stat. Assoc. – 1999. – Vol. 94(446) – P. 496–509.

11. Therneau, T., Grambsch, P. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. – Springer-Verlag, 2000. – 350p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3294-8>

12. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. – R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2022. <https://www.R-project.org/>. 20.03.2023

13. cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks. R package version 2.2-7. <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>. 18.11.2022

14. Deng J., Liu J., Wang W., Sun Z., Wang Z., Zhou Z., Xu H., Liang H. 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. – 2018. – Vol. 30, № 5. – P. 477–491. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2018.05.01>

15. Ji Z.H., Zhang Y., Li Y. Intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for prevention and treatment of peritoneal metastases from gastric cancer: a narrative review // J. Gastrointest. Oncol. – 2021. – Vol. 12 (Suppl. 1) – P. 70–78. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-262>

16. Zhang J.F., Lv L., Zhao S., Zhou Q., Jiang C.G. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Combined with Surgery: A 12-Year Meta-Analysis of this Promising Treatment Strategy for Advanced Gastric Cancer at Different Stages // Ann. Surg. Oncol. – 2022. – Vol. 29, № 5. – P. 3170–3186. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11316-z>

АНДАТПА

АСҚАЗАН ОБЫРЫНЫҢ ИНФИЛЬТРАТИВТІ ТҮРЛЕРІН ТҮБЕГЕЙЛІ ЕМДЕУДЕ АДЬЮВАНТТЫ ПЕРФУЗИЯЛЫҚ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИЯНЫ ҚОЛДАНУ НӘТИЖЕЛЕРІ

М.Ю. Ревтович¹, О.В. Красько², А.В. Иванов³

¹«Беларусь медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру академиясы» Мемлекеттік білім беру мекемесі, Минск, Беларусь;

²Беларусь ҰҒА Біріккен информатика мәселелері институты, Минск, Беларусь;

³Н.Н. Александров атындағы Республикалық онкология және медициналық радиология ғылыми-практикалық орталығы, Минск, Беларусь

Өзектілігі: асқазан қатерлі ісігінің инфильтративті түрлерінің жоғары биологиялық агрессивтілігі адьювантты перфузиялық термохимиотерапия мен жүйелік адьювантты полихимиотерапияны қолдана отырып, оларды түбегейлі емдеуде кешенді тәсіл ретінде қажет етіледі.

Зерттеудің мақсаты – pT4a-bN0-3M0 асқазан қатерлі ісігінің инфильтративті түрлеріне түбегейлі операция жасалған емделушілерде адьювантты полихимиотерапия мен жүйелік адьювантты перфузиялық термохимиотерапия комбинациясының тиімділігін бағалау.

Әдістері: Асқазан қатерлі ісігіне байланысты түбегейлі операция жасалған 141 пациенттің (pT4a-bN0-3M0, R. Ворманн бойынша III–IV тип) емдеу нәтижелеріне талдау жүргізілді, олардың 18-не адьювантты перфузиялық термохимиотерапиямен және жүйелік адьювантты перфузиялық термохимиотерапиямен түбегейлі операцияның комбинациясын қамтитын кешенді емдеу жүргізілді (оксалиплатин 100 мг/м² (1 күн курс), капецитабин 1000 мг/м² немесе тегафур 10–15 мг/кг (тәулігіне 2 рет, күрстың 1–14 күні), үзіліс 7 күн, 8 курс) – адьювантты перфузиялық термохимиотерапия + адьювантты перфузиялық термохимиотерапия тобы. Салыстыру топтары ретінде 55 түбегейлі хирургиялық пациенттің (хирургиялық бақылау) деректері, сондай-ақ түбегейлі операция адьювантты перфузиялық термохимиотерапиямен толықтырылған 68 пациенттің деректері пайдаланылды (цисплатин 50 мг/м² + доксорубин 50 мг/м², 42⁰С, 1 сағат) – адьювантты перфузиялық термохимиотерапия тобы. Ұзақ мерзімді емдеу нәтижелерін бағалау үшін бөсекелес тәуекелдерді талдау, Каплан-Мейерді көбейту әдісі, көп факторлы талдау (Кокс моделі, Файн-Грей моделі) қолданылды.

Нәтижелері: кешенді емдеу тобында ісік процесінің өшуіне байланысты қолайсыз нәтиженің туындау қаупінің төмендеуі байқалды – $\beta = -2,14$; ор 0,12 (95% сi 0,04–0,38), $p < 0,001$, сондай – ақ қаңцероматоздың даму қаупі – $\beta = -1,99$; ОР 0,14 (95% сi 0,04–0,44), $p < 0,001$; 5 жылдық өмір сүру деңгейінің жоғарылауы (бақылау топтарымен салыстырғанда): түзетілген – 81,9±9,5% ($p = 0,003$); прогрессиясыз өмір сүру – 82,2±9,3% ($p < 0,001$); таралудан бос өмір сүру – 81,9±9,5% ($p < 0,001$).

Қорытынды: асқазан қатерлі ісігінің инфильтративті түрлерін түбегейлі хирургиялық емдеуден кейін ісік процесінің ремиссия мерзімін ұзарту үшін перфузиялық интраоперациялық интраперитонеальді термохимиотерапия жүргізу арқылы стандартты тәсілді (жүйелік полихимиотерапиямен біріктірілген операция) толықтыру орынды.

Түйінді сөздер: асқазан қатерлі ісігі, адьювантты перфузиялық термохимиотерапия (АПТХТ), адьювантты жүйелік полихимиотерапия (АЖПХТ).

ABSTRACT

RESULTS OF USING ADJUVANT PERFUSION CHEMOTHERAPY IN RADICAL TREATMENT OF INFILTRATIVE GASTRIC CANCER*M. Yu. Reutovich¹, O. V. Krasko², A. V. Ivanov³*¹State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,» Minsk, Belarus;²United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus;³N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

Relevance: Given the high biological aggressiveness of infiltrative gastric cancer warranting a need for a multimodal approach to its radical treatment employing adjuvant perfusion thermochemotherapy (HIPEC) and systemic adjuvant polychemotherapy, the goal of the present study was to assess the efficacy and expediency of such an approach.

The study aimed to evaluate the effectiveness of a combination of HIPEC and systemic adjuvant polychemotherapy in patients radically operated on for infiltrative forms of gastric cancer pT4a-bN0-3M0.

Methods: The study examined the long-term results of radical treatment for gastric cancer in 141 patients (pT4a-bN0-3M0, Borrmann type III-IV). Of them, 18 patients underwent a multimodal treatment, including radical surgery in combination with HIPEC and systemic adjuvant polychemotherapy (ACT) (oxaliplatin 100 mg/m² (on day 1 of the cycle), capecitabine 1,000 mg/m² or tegafur 10-15 mg/kg (2 times per day, on days 1-14 of the cycle, with a 7-day break between cycles, 8 cycles) – HIPEC/ACT group. For comparison purposes, we used the data on 55 radically operated patients (surgery control) and 68 other patients who underwent radical surgery in combination with HIPEC (cisplatin 50 mg/m² + doxorubicin 50 mg/m², 42°C, one hour). The long-term treatment results were evaluated using competing risks analysis, the Kaplan-Meier multiplier method, and multivariate analysis (Cox and Fine-Gray models).

Results: The multimodal treatment group showed a decrease in unfavorable outcomes associated with tumor progression – $\beta = -2.14$; RR 0.12 (95% CI 0.04-0.38), $p < 0.001$, as well as a decrease in the risk of carcinomatosis – $\beta = -1.99$; RR 0.14 (95% CI 0.04-0.44), $p < 0.001$; and improvement in 5-year survival rates (as compared with the control groups), viz.: adjusted survival – 81.9±9.5% ($p = 0.003$); progression-free survival – 82.2±9.3% ($p < 0.001$); and dissemination-free survival – 81.9±9.5% ($p < 0.001$).

Conclusion: It is advisable to supplement the standard approach for infiltrative gastric cancer (radical surgery and systemic polychemotherapy) with perfusion HIPEC to prolong the remission of the tumor process.

Keywords: gastric cancer; adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (AHIPEC), adjuvant systemic polychemotherapy (ACT).

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено за счет средств республиканского бюджета.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Реутович М.Ю.; научный дизайн – Реутович М.Ю., Красько О.В.; исполнение заявленного научного исследования – Реутович М.Ю., Красько О.В.; интерпретация заявленного научного исследования – Реутович М.Ю., Красько О.В., Иванов А.В.; создание научной статьи – Реутович М.Ю., Красько О.В., Иванов А.В.

Сведения об авторах:

Реутович Михаил Юрьевич (корреспондирующий автор) – д.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь), тел. +375447712330, e-mail: mihail_revtovich@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-7202-6902;

Красько Ольга Владимировна – к.т.н., доцент, вед. науч. сотрудник. Объединенный институт проблем информатики Национальной Академии наук Беларуси (Минск, Республика Беларусь), тел. +375297078803, e-mail: krasko@newman.bas-net.by, ORCID ID: 0000-0002-4150-282X;

Иванов Андрей Владимирович – аспирант Республиканского научно-практического центра им. Н.Н. Александрова (Минск, Республика Беларусь), тел. +375291627105, e-mail: tennis5000@rambler.ru, ORCID ID: 0009-0005-1288-2121.

Адрес для корреспонденции: Реутович М.Ю., Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра онкологии, ул. П. Бровки 3/3, г. Минск 220013, Республика Беларусь.