

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ С АДЬЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА pT4a-bN0-3M0

^{1,2}Ревтович М.Ю., ²Малькевич В.Т.

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

²ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Высокий метастатический потенциал желудочной аденокарциномы определяет возможность прогрессирования опухолевого процесса в отдаленные сроки после радикального хирургического лечения. При этом происходит реализация различными путями метастазирования, в том числе и их сочетаний: 1) имплантационного с развитием метасинхронной перитонеальной диссеминации (ПД); 2) лимфогематогенного с развитием отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОЛГМ). В связи с этим для предупреждения прогрессирования опухолевого процесса у радикально оперированных по поводу рака желудка (РЖ) пациентов целесообразно использование мультимодальной стратегии включающей как проведение перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии (ИИТХТ), так и системной адьювантной полихимиотерапии (АПХТ).

Цель – оценить безопасность и эффективность комбинации перфузионной ИИТХТ и АПХТ у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов, имеющих высокий риск развития имплантационных метастазов.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 152 пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ IIВ–IIIС стадии (III–IV тип по R.Vogtmann (1926)): 1) группа ИИТХТ+АПХТ (n=29 (мужчин 21, женщин 9), средний возраст 57,4±5,8 лет) – в лечении помимо радикальной операции использована комбинация ИИТХТ (цисплатин 50 мг/м², доксорубин 50 мг/м², 42⁰С, 1 час) в сочетании с 8-ю курсами АПХТ (оксалиплатин 100 мг/м² (1 день), капецитабин 1000 мг/м² или тегафур 10–15 мг/кг (2 раза/сутки, 1-14 день)); 2) группа ИИТХТ (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).

При оценке выраженности побочных эффектов химиотерапии пользовались критериями шкалы СТСАЕ версия 5.0.

При анализе отдаленных результатов лечения проанализированы показатели выживаемости (по методу множительных оценок Каплана-Мейера): скорректированной (СВ), свободной от диссеминации (ВСД). Для оценки

совместного влияния использованного варианта лечения и характеристик опухолевого процесса на выживаемость использовалась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса [1]. При анализе структуры прогрессирования применяли анализ конкурирующих рисков, при котором оценена кумулятивная инцидентность (КИ) метакронной ПД и ОЛГМ с использованием критерия Грея. Для определения факторов неблагоприятного прогноза развития метакронной перитонеальной диссеминации использовали модель Файна–Грея [2]. Статистический анализ данных выполнялся с использованием статистического пакета R v. 3.1.1 (GPL лицензия)

Результаты. 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) не зарегистрировано.

При анализе кумулятивной инцидентности метакронной ПД отмечено снижение её у пациентов после применения перфузионной ИИТХТ, при этом показатели 5-летней КИ составили в группах ХК, ИИТХТ, ИИТХТ+АПХТ – $77,2 \pm 6,6\%$; $23,6 \pm 5,2\%$; 0 ($p_{\text{Gray}} < 0,001$). Снижение частоты и КИ метакронной ПД после применения перфузионной ИИТХТ обусловили увеличение показателей 5-летней выживаемости в сравнении с группой ХК. В частности, показатели СВ составили в группах: ХК – $27,0 \pm 6,7\%$, ИИТХТ – $45,1 \pm 6,4\%$, ИИТХТ+АПХТ – $90,9 \pm 8,7\%$ ($p_{\text{log-rank}} = 0,002$); показатели ВСД в тех же группах соответственно – $19,4 \pm 5,9\%$; $45,2 \pm 6,3\%$; $90,9 \pm 8,7\%$ ($p_{\text{log-rank}} < 0,001$). Для оценки совместного влияния различных факторов (включая вариант проведенного комплексного лечения) на прогноз РЖ проведен многофакторный анализ (модель Кокса). Установлено увеличение риска прогрессирования РЖ pT4a-b при метастатическом поражении регионарных лимфоузлов (pN1-2 – относительный риск (ОР) 2,4 (95%ДИ 1,3–4,6), $p_{\text{Cox}} = 0,008$; pN3 – ОР 4,7 (95%ДИ 2,5–9,0), $p_{\text{Cox}} < 0,001$). Напротив, снижение риска прогрессирования РЖ отмечено при применении адьювантного лечения, включавшего перфузионную ИИТХТ (ОР 0,5 (95%ДИ 0,33–0,79), $\beta = -0,67$; $p_{\text{Cox}} = 0,003$) или комбинацию перфузионной ИИТХТ с системной АПХТ (ОР 0,07 (95%ДИ 0,01–0,55), $\beta = -2,60$; $p_{\text{Cox}} = 0,011$).

Для оценки возможностей снижения риска развития метакронной ПД при применении вышеупомянутого мультимодального подхода проведен многофакторный анализ с использованием модели конкурирующих рисков Файна–Грея. Установлено, что независимым фактором, повышающим риск развития метакронной ПД, у пациентов с pT4a-b является массивное метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, с наличием 7 и более метастазов в них (pN3) – ОР 3,0 (95%ДИ 1,4–6,1), $p_{\text{Fine-Gray}} = 0,004$. Снижение риска развития канцероматоза отмечено как при использовании перфузионной ИИТХТ – ОР 0,2 (95%ДИ 0,11–0,36), $\beta = -1,61$; $p_{\text{Fine-Gray}} < 0,001$, так и при использовании комбинации перфузионной ИИТХТ с АПХТ – $\beta = -19,2$; $p_{\text{Fine-}}$

$_{Gray} < 0,001$ (ОР в данной группе не определен из-за отсутствия случаев метакронной ПД на момент подготовки данного материала).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности и перспективности при лечении прогностически неблагоприятных форм РЖ (язвенно-инфильтративного и диффузно-инфильтративного) применения мультимодальной стратегии, направленной на предупреждение как системного прогрессирования РЖ с развитием отдаленных лимфогематогенных метастазов различной локализации, так и на развитие метакронной ПД. Обязательным компонентом адъювантного лечения инфильтративных форм РЖ должна быть перфузионная интраоперационная интраперитонеальная термохимиотерапия, позволяющая предупредить развитие наиболее прогностически неблагоприятного варианта прогрессирования РЖ – метакронной перитонеальной диссеминации.

Литература.

1. Therneau, T., Grambsch, P. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. – Springer-Verlag, 2000. – 350p.
2. 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.