

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.4.79>А. В. Иванов<sup>3</sup>, М. Ю. Ревтович<sup>1</sup>, О. В. Красько<sup>2</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АДЪЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ И ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА рТ1-4N1-3M0

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>1</sup>  
Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси<sup>2</sup>  
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова<sup>3</sup>

**Введение.** Современным стандартом радикального лечения местнораспространенного рака желудка (мРЖ) является комбинация радикального хирургического лечения и адъювантной полихимиотерапии (АПХТ). Это не позволяет предупредить развитие метастатической перитонеальной диссеминации (МПД), особенно при инфильтративных формах мРЖ, что диктует необходимость дополнения существующего стандарта интраперитонеальной химиотерапией (ИХТ).

**Цель.** Оценить показатели выживаемости и кумулятивную инцидентность прогрессирования мРЖ рТ1-4N1-3M0 после применения нормотермической ИХТ и системной АПХТ по схеме капецитабин/оксалиплатин.

**Материалы и методы.** Проанализированы отдаленные результаты лечения 341 радикально оперированного по поводу мРЖ пациента (рТ1-4N1-3M0, III-IV тип по R. Borjesson). В качестве адъювантного лечения использованы: нормотермическая ИХТ цисплатином, АПХТ (капецитабин/оксалиплатин). Для оценки отдаленных результатов лечения использованы метод множительных оценок Каплана-Мейера, анализ конкурирующих рисков с оценкой кумулятивной инцидентности (КИ) прогрессирования, в том числе МПД. Для оценки влияния ИХТ и АПХТ на риск развития прогрессирования опухолевого процесса (МПД, отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОЛГМ) и их сочетания) использовали модель Файна-Грея.

**Результаты.** Применение нормотермической ИХТ и АПХТ сопровождалось снижением: 1) 3-летней КИ прогрессирования опухолевого процесса в сравнении с хирургическим лечением ( $59,7 \pm 3,1\%$ ), составив после каждого из вышеприведенных вариантов лечения соответственно  $48,3 \pm 9,6\%$  и  $37,0 \pm 6,9\%$  ( $p_{\text{Gray}} = 0,001$ ); 2) 3-летней КИ МПД (в изолированном варианте) в сравнении с хирургическим лечением ( $32,0 \pm 3,0\%$ ) –  $17,2 \pm 7,2\%$  и  $7,7 \pm 3,8\%$  ( $p_{\text{Gray}} < 0,001$ ). Проведение как нормотермической ИХТ, так и АПХТ снижает риск развития МПД (в изолированном варианте) в сравнении с хирургическим лечением – ОР 0,31 (95% ДИ 0,12–0,80),  $p = 0,016$  и ОР 0,17 (95% ДИ 0,06–0,47),  $p < 0,001$ , не влияя на риск развития ОЛГМ и комбинации МПД+ОЛГМ ( $p > 0,05$ ).

**Вывод.** Возможность предупреждения МПД после проведения системной АПХТ и нормотермической ИХТ определяет необходимость учета объема лекарственного лечения при оценке вероятности развития МПД после радикального лечения мРЖ.

**Ключевые слова:** рак желудка, интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия, адъювантная системная полихимиотерапия, метастатическая перитонеальная диссеминация.

A. V. Ivanov, M. Yu. Reutovich, O. V. Krasko

## RESULTS OF USING ADJUVANT SYSTEMIC AND INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN PT1-4N1-3M0 GASTRIC CANCER TREATMENT

**Introduction.** The currently used standard of radically treating locally advanced gastric cancer (LGC) employs a combination of radical surgery and adjuvant polychemotherapy (APCT) that cannot prevent metachronous peritoneal dissemination (MPD), especially when treating infiltrative LGC. Therefore, it needs to be supplemented by intraperitoneal chemotherapy (ICT).

**Objectives.** Evaluating survival rates and cumulative incidence of pT1-4N1-3M0 LGC after administering normothermic ICT and systemic capecitabine/oxaliplatin APCT.

**Materials and methods.** Long-term results of radical surgery performed on 341 LGC patients (pT1-4N1-3M0, type III-IV on the R. Borrmann scale) were analyzed. The adjuvant treatment comprised cisplatin-based normothermic ICT and capecitabine/oxaliplatin APCT. Long-term treatment results were analyzed by means of the Kaplan-Meier multiplier estimation method, competing risks analysis to evaluate cumulative incidence (CI) of progression including that of MPD. The Fine-Gray model was used to assess the effect of ICT and APCT on the risks of tumor progression (MPD, distant lymphohematogenous metastases (RLHM) and their combinations).

**Results.** The application of normothermic ICT and APCT resulted in the decrease (1) in the 3-year CI of tumor progression in comparison to surgical treatment alone ( $59.7 \pm 3.1\%$ ), scoring after each of these procedures  $48.3 \pm 9.6\%$  and  $37 \pm 6.9\%$ , respectively, ( $p_{\text{Gray}} = 0.001$ ); (2) in the 3-year MPD CI (in an isolated variant) in comparison to surgical treatment alone –  $(32.0 \pm 3.0\%) - 17.2 \pm 7.2\%$  и  $7.7 \pm 3.8\%$  ( $p_{\text{Gray}} < 0.001$ ). Both normothermic ICT and APCT reduce the risk of developing MPD (in an isolated variant) in comparison to surgical treatment – HR 0.31 (95% confidence interval 0.12–0.80),  $p = 0.016$  and HR 0.17 (95% confidence interval 0.06–0.47),  $p < 0.001$ , without effecting RLHM and combined MPD+RLGM development risks ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** The possibility of preventing MPD after administering systemic APCT and normothermic ICT highlights the importance of accounting the extent of drug therapy in evaluating the probability of MPD development after LGC radical surgery.

**Key words:** gastric cancer, intraperitoneal chemotherapy, adjuvant systemic polychemotherapy, metachronous peritoneal dissemination.

В ряде ранее проведенных исследований было установлено, что развитие метакронной перитонеальной диссеминации (МПД) является универсальным вариантом прогрессирования местнораспространенного рака желудка (мРЖ), не зависящим от степени распространенности опухолевого процесса, описываемого категориями pT и pN классификации опухолей по системе TNM международного противоракового союза (1987 г.) [4, 9]. Также была отмечена возможность развития МПД при любой комбинации числовых значений pT и pN, при этом метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (pN+) существенно ухудшало прогноз клинического течения мРЖ (прежде всего из-за более частого развития МПД, в том

числе у радикально оперированных пациентов) [8, 14]. При этом в группе риска по развитию МПД в данной ситуации оказываются и пациенты с отсутствием инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка – pT1-3 [4]. Современная стратегия радикального лечения мРЖ, предполагает применение комбинации радикального хирургического и системного лекарственного лечения – адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) или периоперационной полихимиотерапии [6, 8]. Однако многолетний опыт применения подобных комбинаций свидетельствует о недостаточной эффективности их для предупреждения МПД [5, 22], следствием чего явилась разработка и применение в клинической практике вариантов комплексного лече-

ния мРЖ, предполагающих в дополнение к радикальному хирургическому лечению применения системной противоопухолевой химиотерапии в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией (ИХТ) в одном из вариантов (нормотермической (НТИХТ) или гипертермической перфузионной) [11, 16, 21]. В настоящее время отсутствует однозначная оценка целесообразности применения подобных схем комплексного лечения при мРЖ, в том числе у пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов.

**Цель.** Оценить показатели выживаемости и кумулятивную инцидентность прогрессирования мРЖ pT1-4N1-3M0 после применения нормотермической интраперитонеальной химиотерапии и адьювантной системной полихимиотерапии по схеме капецитабин/оксалиплатин.

### Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные 341 пациента от 23 до 70 лет, страдавших язвенно-инфильтративной и диффузно-инфильтративной макроскопическими формами роста мРЖ (III-IV тип по R. Borrmann (1926), pT1-4N1-3M0). Метастатическое поражение регионарных лимфоколлекторов (pN+) являлось одним из критериев включения в исследование. Всем пациентам выполнялось радикальное хирургическое лечение в объеме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка в сочетании с лимфодиссекцией D2 [15]. В зависимости от варианта противоопухолевого лечения все пациенты были разделены на группы: радикальная операция в сочетании с АПХТ по схеме (капецитабин по 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза/сутки, 1-14 день курса; оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (1 день курса), перерыв 7 дней, 6-8 курсов) – группа АПХТ; комбинированное лечение с адьювантной нормотермической интраперитонеальной химиотерапией с использованием цисплатина, депонирован-

ного 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; радикальное хирургическое лечение – группа ХЛ. Неoadьювантное и адьювантное лечение у данных пациентов не проводилось согласно стандартам, действовавшим в Республике Беларусь в 2012–2018 гг. [1]. В исследовании оценено влияние вышеперечисленных вариантов противоопухолевого лечения на отдаленные его результаты. Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывались показатели выживаемости: 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; скорректированная выживаемость (СВ) – в качестве события при расчете СВ принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием; 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); 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.

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. Конкурирующий характер рассмотренных событий предполагает неотвратимость наступления одного из них в качестве первого в течение периода после завершения радикального лечения. В зависимости от особенностей локализации метастатического поражения при развитии прогрессирования опухолевого процесса оценена КИ следующих вариантов прогрессирования мРЖ и неблагоприятных событий (КИ летальности от сопутствующей патологии и осложнений лечения определена совместно): КИ метастатической диссеминации (в случае, когда опухолевая диссеминация была единственным вариантом отдаленных метастазов на момент подтверждения прогрессирования опухолевого процесса); КИ отдаленных лимфогематогенных метастазов

(в случае, когда ОЛГМ были единственным вариантом отдаленных метастазов на момент подтверждения прогрессирования опухолевого процесса); КИ комбинации МПД и ОЛГМ; КИ летальных исходов от причин, не связанных с прогрессированием мРЖ; КИ летальных исходов от осложненного лечения.

При оценке КИ различных событий, упомянутых выше, использован анализ конкурирующих рисков [10], сравнение инцидентности для различных групп осуществлялась с помощью критерия Грея ( $p_{Gray}$ ) [18]. Для оценки влияния ИХТ и АПХТ на риск развития прогрессирования опухолевого процесса (МПД, ОЛГМ и их сочетания) использовали модель Файна-Грея [10]. При выявлении общей неоднородности по log-rank критерию проводился апостериорный (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* [12] и *cmprsk* [20].

### Результаты и обсуждение

Медианы наблюдения в группах сравнения составили: ХЛ – 103 мес, АПХТ – 29 мес, НТИХТ – 71 мес. Характеристика пациентов, включенных в исследование в соответствии с представленными выше критериями, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Признак | Вариант противоопухолевого лечения |               |              | p     |
|---------|------------------------------------|---------------|--------------|-------|
|         | Хирургическое лечение, n = 251     | НТИХТ, n = 29 | АПХТ, n = 61 |       |
| Возраст |                                    |               |              | 0,161 |
| 23–55   | 87 (34,7)                          | 9 (31,0)      | 31 (50,8)    |       |
| 56–65   | 108 (43,0)                         | 13 (44,8)     | 22 (36,1)    |       |
| 66–70   | 56 (22,3)                          | 7 (24,1)      | 8 (13,1)     |       |
| Пол     |                                    |               |              | 0,175 |
| женский | 96 (38,2)                          | 6 (20,7)      | 23 (37,7)    |       |
| мужской | 155 (61,8)                         | 23 (79,3)     | 38 (62,3)    |       |

Окончание табл. 1

| Признак                                            | Вариант противоопухолевого лечения |               |              | p     |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|---------------|--------------|-------|
|                                                    | Хирургическое лечение, n = 251     | НТИХТ, n = 29 | АПХТ, n = 61 |       |
| Степень дифференцировки                            |                                    |               |              | 0,091 |
| GI-II                                              | 58 (23,1)                          | 3 (10,3)      | 19 (31,1)    |       |
| GIII-IV                                            | 193 (76,9)                         | 26 (89,7)     | 42 (68,9)    |       |
| <u>Форма роста</u>                                 |                                    |               |              | 0,021 |
| Диффузно-инфильтративная                           | 76 (30,3)                          | 14 (48,3)     | 12 (19,7)    |       |
| Инфильтративно-язвенная                            | 175 (69,7)                         | 15 (51,7)     | 49 (80,3)    |       |
| <u>Локализация опухоли</u>                         |                                    |               |              | 0,631 |
| Субтотальное поражение (проксимальная локализация) | 12 (4,8)                           | 1 (3,4)       | 2 (3,3)      |       |
| Тело желудка                                       | 78 (31,1)                          | 9 (31,0)      | 26 (42,6)    |       |
| Антральный или пилорический отдел                  | 85 (33,9)                          | 9 (31,0)      | 14 (23,0)    |       |
| Субтотальное поражение (дистальная локализация)    | 76 (30,3)                          | 10 (34,5)     | 19 (31,1)    |       |
| pT                                                 |                                    |               |              | 0,056 |
| 1                                                  | 7 (2,8)                            | 0 (0,0)       | 5 (8,2)      |       |
| 2                                                  | 29 (11,6)                          | 2 (6,9)       | 5 (8,2)      |       |
| 3                                                  | 48 (19,1)                          | 7 (24,1)      | 21 (34,4)    |       |
| 4a                                                 | 136 (54,2)                         | 18 (62,1)     | 23 (37,7)    |       |
| 4b                                                 | 31 (12,4)                          | 2 (6,9)       | 7 (11,5)     |       |
| pN                                                 |                                    |               |              | 0,069 |
| N1                                                 | 89 (35,5)                          | 8 (27,6)      | 15 (24,6)    |       |
| N2                                                 | 71 (28,3)                          | 4 (13,8)      | 16 (26,2)    |       |
| N3                                                 | 91 (36,3)                          | 17 (58,6)     | 30 (49,2)    |       |
| <u>Объем хирургического лечения</u>                |                                    |               |              | 0,688 |
| Гастрэктомия                                       | 98 (39,0)                          | 10 (34,5)     | 27 (44,3)    |       |
| Комбинированные операции                           | 38 (15,1)                          | 7 (24,1)      | 9 (14,8)     |       |
| Субтотальная резекция желудка                      | 115 (45,8)                         | 12 (41,4)     | 25 (41,0)    |       |

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

Результаты применения нормотермического варианта ИХТ и АПХТ в когорте пациентов рТ1-4N1-3M0 продемонстри-

ровали сопоставимое по эффективности влияние на развитие МПД (таблица 2, 3, 4).

Таблица 2. 3-летняя выживаемость после применения нормотермической ИХТ и АПХТ

| Вариант противоопухолевого лечения | Показатели выживаемости |            |            |            |
|------------------------------------|-------------------------|------------|------------|------------|
|                                    | ОВ (%±SE)               | СВ (%±SE)  | ВСП (%±SE) | ВСД (%±SE) |
| Хирургическое лечение, n = 251     | 47,3±3,2                | 51,2±3,3   | 38,2±3,1   | 42,8±3,2   |
| НТИХТ, n = 29                      | 41,4±9,1†               | 52,2±10,4‡ | 39,9±10,2  | 43,6±10,3‡ |
| АПХТ, n = 61                       | 66,3±6,9†               | 69,2±6,8†  | 62,7±6,9†  | 71,8±6,3†  |
| p <sub>log-rank</sub>              | 0,002                   | 0,003      | 0,002      | < 0,001    |

Примечание: при расчете показателей ВСД в качестве события учитывалось развитие МПД как изолированное, так и в комбинации с ОЛГМ;

† – статистически значимые различия при post-hoc сравнении с группой хирургического лечения с поправкой Хольма;

‡ – статистически значимые различия при post-hoc сравнении с группой АПХТ с поправкой Хольма.

**Таблица 3. 3-летняя кумулятивная инцидентность неблагоприятных событий после применения нормотермической ИХТ и АПХТ**

| Вариант противоопухолевого лечения | 3-летняя кумулятивная инцидентность (%±SE) |                                         |                                                 |
|------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                    | прогрессирование рака желудка              | летальных исходов от осложнений лечения | летальных исходов от неонкологической патологии |
| Хирургическое лечение, n = 251     | 59,7±3,1                                   | 1,2±0,7                                 | 3,6±1,2                                         |
| НТИХТ, n = 29                      | 48,3±9,6                                   | 0                                       | 20,7±7,7‡*                                      |
| АПХТ, n = 61                       | 37,0±6,9†                                  | 2,1±2,1                                 | 0                                               |
| p <sub>Gray</sub>                  | 0,001                                      | 0,593                                   | 0,001                                           |

Примечание:

† – статистически значимые различия при post-hoc сравнении с группой хирургического лечения с поправкой Хольма;

‡ – статистически значимые различия при post-hoc сравнении с группой АПХТ с поправкой Хольма;

\* – статистически значимые различия при post-hoc сравнении с группой хирургического лечения с поправкой Хольма.

**Таблица 4. 3-летняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанной с прогрессированием опухолевого процесса, после применения нормотермической ИХТ и АПХТ**

| Вариант противоопухолевого лечения | 3-летняя кумулятивная инцидентность (%±SE) |          |          |                                                                     |
|------------------------------------|--------------------------------------------|----------|----------|---------------------------------------------------------------------|
|                                    | МПД                                        | ОЛГМ     | МПД+ОЛГМ | летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения |
| Хирургическое лечение, n = 251     | 32,0±3,0                                   | 14,8±2,3 | 12,8±2,1 | 4,8±1,4                                                             |
| НТИХТ, n = 29                      | 17,2±7,2                                   | 27,6±8,6 | 3,4±3,5  | 20,7±7,7‡*                                                          |
| АПХТ, n = 61                       | 7,7±3,8†                                   | 20,7±5,8 | 8,6±3,7  | 2,1±2,1                                                             |
| p <sub>Gray</sub>                  | < 0,001                                    | 0,218    | 0,171    | 0,001                                                               |

Примечание:

† – статистически значимые различия при post-hoc сравнении с группой хирургического лечения с поправкой Хольма;

‡ – статистически значимые различия при post-hoc сравнении с группой АПХТ с поправкой Хольма;

\* – статистически значимые различия при post-hoc сравнении с группой хирургического лечения с поправкой Хольма.

Различия во влиянии на отдаленные результаты лечения касались лишь возможности предупреждения развития МПД в изолированном варианте, когда АПХТ продемонстрировала несколько большую эффективность в сравнении с нормотермическим вариантом ИХТ (таблица 4). Меньшая эффективность нормотермической ИХТ ранее была отмечена в некоторых исследованиях [13], что объясняется химиорезистентностью мРЖ и диктует необходимость применения гипертермического варианта перфузионной химиотерапии.

Для оценки эффективности предупреждения прогрессирования мРЖ при применении нормотермической ИХТ и АПХТ проведена оценка относительного риска

развития рассматриваемых вариантов прогрессирования в группах сравнения. Учитывая неоднородность сравниваемых групп по их исходным клинико-морфологическим характеристикам (макроскопическая форма роста первичной опухоли), оценка относительного риска (ОР) развития анализируемых в работе вариантов прогрессирования мРЖ проведена после коррекции данных по представленным в таблице 1 конфаундерам (таблица 5).

Установлено, что как нормотермический вариант ИХТ, так и АПХТ статистически значимо снижают риск развития МПД (при изолированном её развитии), при этом не влияя на риск развития других вариантов прогрессирования (ОЛГМ и комбинации

Таблица 5. Оценка относительного риска развития прогрессирования опухолевого процесса после нормотермической ИХТ и АПХТ, в группах, скорректированных по конфаундерам (модель Файн-Грей)

| Вариант прогрессирования | Вариант лекарственного лечения | Результаты регрессионного анализа                    |         |
|--------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|---------|
|                          |                                | Относительный риск (ОР) прогрессирования (95% ДИ ОР) | p       |
| МПД                      | НТИХТ против ХЛ                | 0,31 (0,12–0,80)                                     | 0,016   |
|                          | АПХТ против ХЛ                 | 0,17 (0,06–0,47)                                     | < 0,001 |
| ОЛГМ                     | НТИХТ против ХЛ                | 2,1 (0,89–4,7)                                       | 0,090   |
|                          | АПХТ против ХЛ                 | 1,0 (0,49–2,1)                                       | 0,983   |
| МПД+ОЛГМ                 | НТИХТ против ХЛ                | 0,19 (0,03–1,3)                                      | 0,091   |
|                          | АПХТ против ХЛ                 | 1,45 (0,70–3,0)                                      | 0,321   |

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

ОЛГМ и МПД). Последнее свидетельствует о недостаточной эффективности нормотермического варианта ИХТ, а также АПХТ, при этом последняя является стандартным подходом при лечении мРЖ [2, 6, 7, 8]. Представленные результаты отличают данное исследование от аналогичных работ, в которых не было отмечено влияния АПХТ на развитие МПД при лечении мРЖ [5, 19, 22].

Таким образом, сравнительный анализ эффективности применения нормотермического варианта ИХТ и АПХТ продемонстрировал возможность положительного влияния на клиническое течение мРЖ. Немаловажно, что эффект был продемонстрирован в прогностически неблагоприятной когорте пациентов. Продемонстрированный эффект увеличения выживаемости в сравнении с когортой хирургического лечения был отмечен у пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфоколлекторов (pN+), что отличает данное исследование от аналогичных, ранее опубликованных в литературе [16]. Наличие pN+ рассматривается в качестве фактора риска включения альтернативных путей диссеминации опухолевых клеток по брюшине как из пересеченных лимфатических сосудов и/или лимфоузлов в процессе выполнения лимфодиссекции [8, 14], так и по субперитонеальным лимфатическим сосудам [7]. Следует признать, что оба протестированных подхода к лечению мРЖ далеки от совершенства: нормотермический вариант ИХТ – в связи с отсут-

ствием возможности влияния на системное прогрессирование мРЖ из-за преимущественно локорегионарного эффекта использованного варианта НТИХТ (косвенно об этом свидетельствуют данные таблицы 5, демонстрирующие превалирование КИ ОЛГМ над аналогичным показателем после АПХТ –  $27,6 \pm 8,6\%$  и  $20,7 \pm 5,8\%$  ( $p_{\text{Gray}} > 0,05$ )); АПХТ – в связи с наличием когорты пациентов, в которой противоопухолевого действия системно вводимых цитостатиков оказывается недостаточно для эффективного предупреждения развития прогрессирования опухолевого процесса (КИ МПД в сочетании с ОЛГМ в группе АПХТ  $8,6 \pm 3,7\%$  в группе НТИХТ  $3,4 \pm 3,5\%$  ( $p_{\text{Gray}} > 0,05$ )). В связи с вышеизложенным дальнейшая разработка и клиническая апробация методов, направленных на предупреждение развития МПД, представляется актуальной задачей современной онкологии. Кроме этого, важной проблемой является прогнозирование развития МПД у радикально пролеченных по поводу мРЖ пациентов для индивидуального подхода к планированию объема диагностических мероприятий в рамках диспансерного наблюдения. Необходимость вышеизложенного продиктована, с одной стороны, отсутствием возможности эффективного использования неинвазивных методов интраскопической диагностики для постановки диагноза МПД на начальных стадиях её развития [17], с другой стороны, отсутствием показаний в действующих стандартах диагностики

и лечения мРЖ для рутинного выполнения лапароскопии у всей когорты радикально оперированных пациентов [2]. Учитывая различную эффективность предупреждения развития МПД при применении различных подходов к лечению мРЖ, объем проведенного противоопухолевого лечения обязательно должен быть принят во внимание при оценке прогноза клинического течения мРЖ и вероятности развития МПД при индивидуальном прогнозировании. В предложенных к настоящему времени для прогнозирования МПД моделях это не учитывается [3, 23]. Принимая во внимание сложности диагностики МПД на ранних стадиях своего развития, уточнение сроков появления МПД после различных вариантов противоопухолевого лечения с одновременной оценкой вероятности появления диссеминации представляется актуальной для дальнейшего изучения проблемой.

### Выводы

1. Применение НТИХТ и АПХТ у пациентов с инфильтративным мРЖ rT1-4N1-3M0 сопровождается снижением 3-летней кумулятивной инцидентности прогрессирования опухолевого процесса в сравнении с хирургическим лечением ( $59,7 \pm 3,1\%$ ), показатели которой составили после каждого из вышеприведенных вариантов лечения соответственно  $48,3 \pm 9,6\%$  и  $37,0 \pm 6,9\%$  ( $p_{\text{Gray}} = 0,001$ ), в том числе 3-летней кумулятивной инцидентности МПД (в изолированном варианте) в сравнении с хирургическим лечением ( $32,0 \pm 3,0\%$ ) –  $17,2 \pm 7,2\%$  и  $7,7 \pm 3,8\%$  ( $p_{\text{Gray}} < 0,001$ ) без статистически значимых различий в КИ других вариантов прогрессирования опухолевого процесса (ОЛГМ и комбинации МПД+ОЛГМ) в группах сравнения.

2. Проведение как нормотермического варианта ИХТ, так и АПХТ снижает риск развития МПД (в изолированном варианте) в сравнении с хирургическим лечением – ОР 0,31 (95%ДИ 0,12–0,80),  $p = 0,016$  и ОР 0,17 (95%ДИ 0,06–0,47),  $p < 0,001$ ,

не влияя на риск развития других вариантов прогрессирования опухолевого процесса ( $p > 0,05$ ).

3. Возможность предупреждения МПД после проведения системной АПХТ и нормотермической ИХТ определяет необходимость учета объема лекарственного лечения при оценке вероятности развития МПД после радикального лечения мРЖ. Данная информация может быть использована для оптимизации объема диспансерного наблюдения за счет дополнения диагностических обследований лапароскопией для оценки состояния брюшины и её морфологического исследования.

### Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями / Ю.И. Аверкин [и др.] ; под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного // Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 258 от 11 марта 2012 г. – Минск, 2012. – С. 508.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол : утв. Постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 60 от 06.07.2018 г / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного // Минск : Профессиональные издания, 2019. – С. 616.
3. Ревтович М. Ю. Интраоперационная оценка вероятности развития метастазной перитонеальной диссеминации при радикальном хирургическом лечении рака желудка / М. Ю. Ревтович // Евразийский онколог. журн. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 18–29.
4. Ревтович М.Ю. Оценка статуса метилирования гена RECK при прогнозировании метастазной перитонеальной диссеминации у пациентов с резектабельным раком желудка // Евразийский онколог. журн. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 40–48.
5. Agnes A., Biondi A., Laurino A., Strippoli A., Ricci R., Pozzo C., Persiani R., D'Ugo D. 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. – Vol. 122, № 2. – P. 293–305.
6. 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 / Salah-Eddin Al-Batran [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 393, № 10184. – P. 1948–1957.



7. Aoyama T., Yoshikawa T., Hayashi T., Kuwabara H., Mikayama Y., Ogata T., Cho H., Tsuburaya A. Risk factors for peritoneal recurrence in stage II/III gastric cancer patients who received S-1 adjuvant chemotherapy after D2 gastrectomy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 1568–1574.

8. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial / Yung-Jue Bang [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9813. – P. 315–321.

9. 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. – Vol. 13, № 18. – № art. 4626.

10. Fine J.P., Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk // *J. of the Amer. Stat. Assoc.* – 1999. – Vol. 94, № 446. – P. 496–509.

11. Götze T.O., Piso P., Lorenzen S., Bankstahl U.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 /CAOGI /ACO / T. O. Götze [et al.] // *BMC Cancer.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1158.

12. Gray B. Subdistribution analysis of competing risks. R package version 2.2-7 [Electronic resource] / B. Gray. – 2023. – Mode of access: <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>. – Date of access: 11.05.2023.

13. Huang J.Y., Xu Y.Y., Sun Z., Zhu Z., Song Y.X., Guo P.T., You Y., Xu H.M. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis // *Asian Pacific J. of Cancer Prevent.* – 2012. – Vol. 13, № 9. – P. 4379–4385.

14. Ilhan E, Alemdar A, Ureyen O, Bas K. The Importance of Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage as a Promising Method in Patients with Gastric Cancer Showing Positive Peritoneal Cytology Without Overt Peritoneal Metastasis and Other Therapeutic Approaches // *J. Invest. Surg.* 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 318–324. doi: 10.1080/08941939.2016.1247930

15. Japanese gastric cancer association. Japanese classification of gastric carcinoma // *Gastric Cancer.* – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 101–112.

16. 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. of Gastrointestinal Oncology.* – 2021. – Vol. 12, suppl. 1. – P. S70–S78.

17. Koh J.L., Yan T.D., Glenn D. et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating

peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 327–333.

18. Kuk D. Model selection in competing risks regression / D. Kuk, R. Varadhan // *Stat. Med.* – 2013. – Vol. 32, № 18. – P. 3077–3088.

19. Lee J.H., Chang K.K., Yoon C., Tang L.H., Strong V.E., Yoon S.S. Lauren Histologic Type Is the Most Important Factor Associated With Pattern of Recurrence Following Resection of Gastric Adenocarcinoma // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 267, № 1. – P. 105–113.

20. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL <http://www.R-project.org/>. – Date of access: 14.06.2023.

21. Reutovich M.Y. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review [Electronic resource] / M.Y. Reutovich, O.V. Krasenko, O.G. Sukonko // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2021. – Vol. 12 (Suppl. 1). – S.5–S.17 – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.21037/jgo-20-129> – Date of access: 19.04.2021.

22. Seyfried F., von Rahden B.H., Miras A.D., Gasser M., Maeder U., Kunzmann V., Germer C.T., Pelz J., Kerscher A.G. 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 / F. Seyfried [et al.] // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 73.

23. Yarema R., Ohorchak M., Hyrya P., Kovalchuk Y., Safiyan V., Oliynyk Y., Rilinh O., Matusyak M. Predictive nomogram of the risk of peritoneal relapse following radical gastric cancer surgery // *Proc. Shevchenko Sci. Soc. Med. Sci.* – 2022. – Vol. 69, № 2. – P. 18–28.

## References

1. *Algoritmy diagnostiki i lecheniya bol'nykh zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami* / Yu.I. Averkin [i dr.]; pod red. O.G. Sukonko, S.A. Krasnogo // *Prikaz M-va zdavookhraneniya Resp. Belarus' № 258 ot 11 marta 2012 g.* – Minsk, 2012. – С. 508.

2. *Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy: klinicheskii protokol* : utv. Postanovleniem M-va zdavookhraneniya Resp. Belarus' № 60 ot 06.07.2018 g / pod red. O. G. Sukonko, S. A. Krasnogo // Minsk : Professional'nye izdaniya, 2019. – С. 616.

3. *Revtovich M. Yu. Intraoperatsionnaya otsenka veroyatnosti razvitiya metakhronnoi peritoneal'noi disseminatsii pri radikal'nom khirurgicheskom lechenii raka zheludka* / M. Yu. Revtovich // *Evraziiskii onkolog. zhurn.* – 2019. – T. 7, № 1. – S. 18–29.

4. Revtovich M.Yu. Otsenka statusa metilirovaniya gena RECK pri prognozirovanii metakhronnoi peritoneal'noi disseminatsii u patsientov s rezektabel'nym rakom zheludka // *Evraziiskii onkolog. zhurn.* – 2021. – T. 9, № 1. – S. 40–48.
5. Agnes A., Biondi A., Laurino A., Strippoli A., Ricci R., Pozzo C., Persiani R., D'Ugo D. 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. – Vol. 122, № 2. – P. 293–305.
6. 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 / Salah-Eddin Al-Batran [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393, № 10184. – P. 1948–1957.
7. Aoyama T., Yoshikawa T., Hayashi T., Kuwabara H., Mikayama Y., Ogata T., Cho H., Tsuburaya A. Risk factors for peritoneal recurrence in stage II/III gastric cancer patients who received S-1 adjuvant chemotherapy after D2 gastrectomy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 1568–1574.
8. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial / Yung-Jue Bang [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9813. – P. 315–321.
9. 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. – Vol. 13, № 18. – № art. 4626.
10. Fine J.P., Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk // *J. of the Amer. Stat. Assoc.* – 1999. – Vol. 94, № 446. – P. 496–509.
11. Götze T.O., Piso P., Lorenzen S., Bankstahl U.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 /CAOGI /ACO / T. O. Götze [et al.] // *BMC Cancer.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1158.
12. Gray B. Subdistribution analysis of competing risks. R package version 2.2-7 [Electronic resource] / B. Gray. – 2023. – Mode of access: <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>. – Date of access: 11.05.2023.
13. Huang J.Y., Xu Y.Y., Sun Z., Zhu Z., Song Y.X., Guo P.T., You Y., Xu H.M. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis // *Asian Pacific J. of Cancer Prevent.* – 2012. – Vol. 13, № 9. – P. 4379–4385.
14. Ilhan E, Alemdar A, Ureyen O, Bas K. The Importance of Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage as a Promising Method in Patients with Gastric Cancer Showing Positive Peritoneal Cytology Without Overt Peritoneal Metastasis and Other Therapeutic Approaches // *J. Invest. Surg.* 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 318–324. doi: 10.1080/08941939.2016.1247930
15. Japanese gastric cancer association. Japanese classification of gastric carcinoma // *Gastric Cancer.* – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 101–112.
16. 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. of Gastrointestinal Oncology.* – 2021. – Vol. 12, suppl. 1. – P. S70–S78.
17. Koh J.L., Yan T.D., Glenn D. et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 327–333.
18. Kuk D. Model selection in competing risks regression / D. Kuk, R. Varadhan // *Stat. Med.* – 2013. – Vol. 32, № 18. – P. 3077–3088.
19. Lee J.H., Chang K.K., Yoon C., Tang L.H., Strong V.E., Yoon S.S. Lauren Histologic Type Is the Most Important Factor Associated With Pattern of Recurrence Following Resection of Gastric Adenocarcinoma // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 267, № 1. – P. 105–113.
20. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL <http://www.R-project.org/>. – Date of access: 14.06.2023.
21. Reutovich M.Y. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review [Electronic resource] / M.Y. Reutovich, O.V. Krasenko, O.G. Sukonko // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2021. – Vol. 12 (Suppl. 1). – S.5–S.17 – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.21037/jgo-20-129> – Date of access: 19.04.2021.
22. Seyfried F., von Rahden B.H., Miras A.D., Gasser M., Maeder U., Kunzmann V., Germer C.T., Pelz J., Kerscher A.G. 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 / F. Seyfried [et al.] // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 73.
23. Yarema R., Ohorchak M., Hyrya P., Kovalchuk Y., Safiyan V., Oliynyk Y., Riliuh O., Matusyak M. Predictive nomogram of the risk of peritoneal relapse following radical gastric cancer surgery // *Proc. Shevchenko Sci. Soc. Med. Sci.* – 2022. – Vol. 69, № 2. – P. 18–28.

Поступила 13.09.2023 г.