

М.Ю. Ревтович¹, В.В. Жарков¹, А.И. Шмак¹, В.Т. Малькевич¹, О.В. Красько²

Возможности интраоперационной термохимиотерапии при радикальном хирургическом лечении распространенного рака желудка pT4a-4bN0-3M0

¹РНПЦ онкологии и медрдиологии им. Н.Н. Александрова,

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

В статье проанализированы результаты рандомизированного исследования, в котором было проведено лечение 135 пациентов резектабельным раком желудка IIВ-IIIС стадий (III-IV тип по Borjmann) и у 70 из них была проведена интраоперационная интраперитонеальная гипертермохимиотерапия по разработанной в клинике методике. Отмечено улучшение отдаленных результатов лечения, в частности – повышение показателей выживаемости, свободной от диссеминации ($p_{\log\text{-rank}}=0,004$), особенно у пациентов с отсутствием метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN0) – ($p_{\log\text{-rank}}=0,03$). Возможность улучшения отдаленных результатов лечения делает целесообразным проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак желудка, интраоперационная интраперитонеальная гипертермохимиотерапия

Основным методом лечения резектабельного рака желудка (РЖ) является хирургический. После радикально выполненных операций при раке желудка зачастую отмечается прогрессирование заболевания с диссеминацией опухоли по брюшине с развитием канцероматоза, определяющего неблагоприятный прогноз заболевания. Диссеминация опухоли по брюшине встречается у 60% пациентов распространенным раком желудка и более чем у 40% из них является основной причиной смерти [17]. Применение адьювантной химиотерапии в режиме ECF (этопозид, цисплатин, 5-фторурацил) (рандомизированное исследование MAGIC) [4] и адьювантной химиолучевой терапии (рандомизированное исследование SWOG 9008/INT-0116) [10] не оказали влияния на частоту развития канцероматоза брюшины в отдаленные сроки после радикальных резекций желудка. По данным литературы одним из возможных методов профилактики и лечения канцероматоза брюшины является интраоперационная интраперитонеальная гипертермохимиотерапия (ИГТХТ) [13].

С целью снижения риска развития перитонеальной диссеминации у радикально оперированных пациентов по поводу рака желудка IIВ-IIIС

стадий путем применения ИГТХТ с 2008 г. в РНПЦ онкологии и медрдиологии им. Н.Н. Александрова проводится проспективное рандомизированное исследование.

Материалы и методы

Материалом для проведения исследования послужили 135 пациентов РЖ IIВ-IIIС стадий (III-IV тип по Borjmann) без перехода на пищевод, радикально оперированные (гастрэктомия/субтотальная резекция желудка в сочетании с лимфодиссекцией D2) в РНПЦ ОМР за период 2008-2014 гг. Возраст пациентов колебался от 24 до 70 лет. Характеристика пациентов по степени распространенности опухолевого процесса представлена в табл. 1.

Таблица 1.
Характеристика пациентов

Категория pTNM	Контрольная группа n=65	Основная группа n=70	Уровень значимости (p)
pT pT4a pT4b	60 (92,3%) 5 (7,7%)	57 (81,4%) 13 (18,6%)	0,078
pN pN0 pN1 pN2 pN3	15 (23,1%) 18 (27,7%) 17 (26,2%) 15 (23,1%)	20 (28,6%) 19 (27,1%) 19 (27,1%) 12 (17,1%)	0,80

В ходе выполнения радикальной операции при установлении распространенности опухолевого процесса на серозную оболочку и соседние органы (T4a-T4b) проводилась рандомизация, после которой 70 пациентам была проведена ИГТХТ (основная группа), остальным 65 – только оперативное вмешательство (контрольная группа). После завершения радикальной операции с лимфодиссекцией D2 и формированием дигестивных анастомозов проводилась процедура ИГТХТ по закрытой методике с помощью аппарата «Thermochem HT-1000» с использованием цисплатина 50 мг/м² и доксорубина 50 мг/м² (продолжительность – 1 час, температура перитонеального перфузата – 42°C) по ранее разработанному способу [2].

Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывалась выживаемость, свободная от диссеминации (ВСД) – в качестве события при расчете принимали факт регистрации диссеминации опухоли по брюшине. Прогрессирование заболевания с развитием диссеминации опухоли по брюшине документировалось при лапароскопии second-look с морфологическим исследованием биоптата брюшины. 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 ин-

формации о событии – как «цензурированное». Сравнительный анализ выживаемости осуществлялся по тесту log-rank Мантила-Кокса (программное обозначение – log-rank test (Mantel-Cox)).

Достоверность различий в количестве послеоперационных осложнений и в количестве случаев прогрессирования заболевания (в том числе диссеминации опухоли по брюшине) в основной и в контрольной группах оценивалось с использованием критерия Пирсона (χ^2). Для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками применяли U-критерий Манна-Уитни.

Для оценки влияния использованного варианта лечения и характеристик опухолевого процесса на выживаемость использовался регрессионный анализ. В анализе применена непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса [15] с робастными оценками стандартной ошибки. Для оценки значимости влияния фактора риска на выживаемость использовался критерий Вальда (Wald test). При проведении регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса параметр считался значимо влияющим на исход (значимо отличался от нуля), если $p_{\text{Wald}} < 0,05$. Доверительные интервалы снижения относительного риска рассчитывались на основе соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии.

Статистический анализ данных выполняли с помощью статистического пакета RV. 3.1.1 (GPL лицензия) [12].

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеру выполненной операции, степени распространенности опухолевого процесса.

При анализе непосредственных результатов нами отмечено статистически недостоверное ($\chi^2=1,254$, $p=0,263$) преобладание послеоперационных осложнений в основной группе, по сравнению с контрольной. В основной группе у 10 пациентов зафиксированы 16 осложнений (28% от общего количества пациентов в группе), в контрольной группе у 7 пациентов 8 осложнений (16%). В структуре нехирургических осложнений послеоперационного периода несколько преобладала послеоперационная пневмония, которая была отмечена у 5 пациентов основной группы и у 2 пациентов контрольной ($\chi^2=0,389$, $p=0,533$). Достоверных различий между двумя сравниваемыми группами в количестве хирургических ($\chi^2=0,029$, $p=0,865$) и нехирургических ($\chi^2=1,247$, $p=0,264$) осложнений нами не отмечено. Несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза (ПКА) была у 2 пациентов основной группы, в контрольной группе данного осложнения не встретилось. Оба пациента погибли, послеоперационная летальность составила 2,9%. В обоих случаях анастомозы были сформированы аппаратным швом с использованием аппаратов циркулярного шва Auto Suture. Развитие несостоятельности ПКА в основной группе и отсутствие её в контроле можно объяснить влиянием самой процедуры ИГТХТ на температуру металлических скрепок, формирующих анастомоз, в

процессе проведения ИГТХТ. Увеличение этой температуры, на наш взгляд, могло спровоцировать его несостоятельность.

При анализе отдаленных результатов лечения признаки прогрессирования были отмечены у 47,1% (33/70) пациентов основной группы и у 53,8% (35/65) – контрольной группы (табл. 2).

Таблица 2.
Частота прогрессирования заболевания у радикально оперированных пациентов

Характер прогрессирования	Основная группа	Контрольная группа	Уровень значимости (p)
Прогрессирование, включая диссеминацию опухоли по брюшине	33/70 (47,1%)*	35/65 (53,8%)	0,766
Диссеминация опухоли по брюшине	14/70 (20%)	28/65 (43,1%)	0,005
Отдаленные метастазы другой локализации	19/70 (27,1%)	7/65 (10,8%)	0,017

Примечание: * - в числителе общее количество пациентов с прогрессированием; в знаменателе – общее количество пациентов в группе

Частота развития канцероматоза брюшины в контрольной группе сопоставима с данными литературы, в соответствии с которыми перитонеальная диссеминация встречается у 40-50% радикально оперированных пациентов [7,17].

Частота развития диссеминации опухоли по брюшине в основной группе составила 14/70 (20%), что было достоверно ниже уровня в группе контроля 28/65 (43,1%) ($p_{\chi^2}=0,005$).

Также выявлена тенденция к более позднему появлению диссеминации у пациентов, подвергшихся ИГТХТ (12,5 мес.), по сравнению с группой контроля (8 мес) ($p_{\text{u-test}}=0,053$) (табл. 3).

Таблица 3.
Сроки появления диссеминации опухоли по брюшной полости

Группы пациентов	Сроки появления диссеминации (месяцы) (Me, интерквартильный размах)	Уровень значимости (p)
Контрольная	8,0 (5,0; 13,0)	0,053
Основная	12,5 (12,0; 19,0)	

Снижение частоты развития перитонеальной диссеминации и более поздние сроки ее появления при применении ИГТХТ оказали влияние на выживаемость. Показатели ВСД составили для основной группы: 3-летняя – 70±0,1%; 5-летняя – 64,8±0,1%; для контрольной группы соответственно – 45,9±0,1% и 38,8±0,1% ($p_{\text{log-rank}}=0,004$) (рис. 1).

При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от критерия pN было установлено, что показатели 3- и 5-летней выживаемости в исследуемых группах не имели достоверных различий при метастатическом поражении регионарных лимфоузлов (pN1-3) (табл. 4). До-

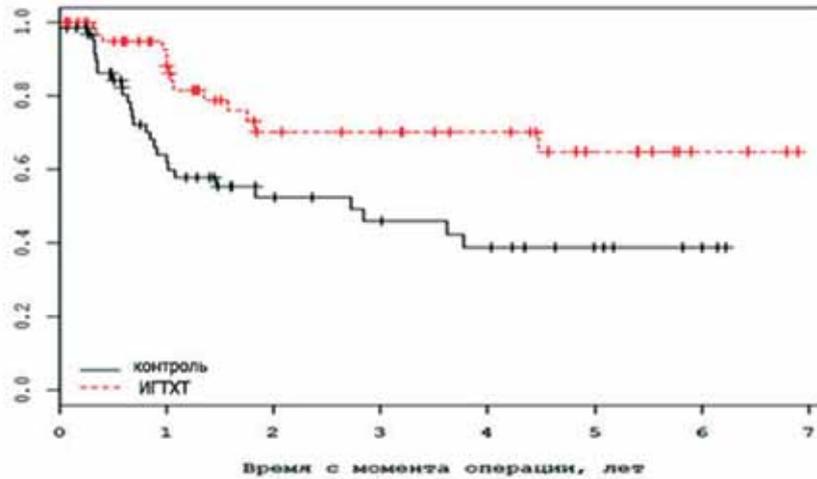


Рис. 1. Выживаемость, свободная от диссеминации, в сравниваемых группах

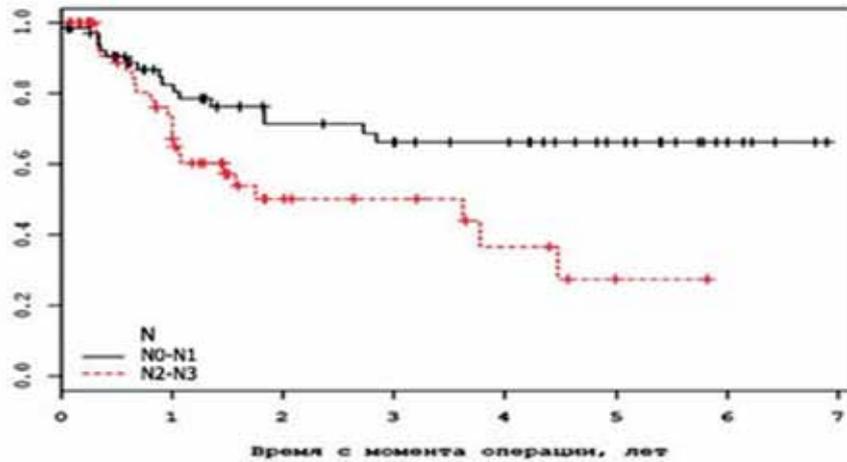


Рис. 2. Выживаемость, свободная от диссеминации, у пациентов с резектабельным раком желудка pT4a-pT4b при различном количестве метастатических лимфоузлов

статистически значимые различия в показателях 3- и 5-летней выживаемости выявлены только у пациентов без метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN0) ($p_{\log\text{-rank}}=0,025$) (табл. 4). При наличии метастазов в регионарных лимфоузлах (pN1-3) можно говорить лишь о тенденции к увеличению показателей ВСД при проведении ИГТХТ: при pN1 – $p_{\log\text{-rank}}=0,376$; при pN2-3 – $p_{\log\text{-rank}}=0,071$ (табл. 4).

При изучении зависимости выживаемости всех 135 пациентов от степени распространенности опухолевого процесса без учета проведенного лечения установлено, что наибольшее влияние на развитие канцероматоза брюшины в отдаленные сроки оказывал факт метастатического поражения регионарных лимфоузлов. С увеличением количества регионарных лимфоузлов, пораженных метастазами, отмечалось достоверное ухудшение показателей ВСД. При отсутствии или наличии единичных метастазов в регионарных лимфоузлах (pN0-1) ВСД составила: 3-летняя – $66,2\pm 0,1\%$

Таблица 4.
Показатели выживаемости, свободной от диссеминации, по критерию pN

Группы пациентов	3-летняя выживаемость (%) [95% ДИ]	5-летняя выживаемость (%) [95% ДИ]	Уровень значимости (p)
Все пациенты			
Контрольная	45,9±0,1 [33,1-63,7]	38,8±0,1 [26,0-58,1]	0,004
Основная	70,2±0,1 [57,6-85,7]	64,8±0,1 [50,3-83,5]	
pN0			
Контрольная	40,3±0,2 [18,0-90,0]	40,3±0,2 [18,0-90,0]	0,025
Основная	92,9±0,1 [80,3-100]	92,9±0,1 [80,3-100]	
pN1			
Контрольная	59,8±0,1 [39,0-91,9]	59,8±0,1 [39,0-91,9]	0,376
Основная	71,3±0,1 [50,8-100]	71,3±0,1 [50,8-100]	
pN2-3			
Контрольная	43,7±0,1 [27,6-69,3]	21,9±0,1 [7,4-64,6]	0,071
Основная	57,5±0,1 [38,2-86,7]	28,8±0,2 [6,7-100]	

[ДИ 53,9-81,3], 5-летняя – 66,2±0,1% [ДИ 53,9-81,3]; при множественных метастазах (pN2-3) соответственно – 50,3±0,1% [ДИ 36,8-68,6] и 27,5±0,1% [ДИ 12,6-60,2] ($p_{\log\text{-rank}}=0,0145$) (рис. 2).

Показатели ВСД достоверно не зависели от степени опухолевой инвазии (pT4a или pT4b). У пациентов с опухолями, поражающими серозную оболочку (pT4a), ВСД составила: 3-летняя – 58,7±0,1% [ДИ 48,6-70,9]; 5-летняя – 51,8±0,1% [ДИ 40,9-65,7]; для опухолей, распространяющихся на соседние структуры (pT4b) соответственно – 47,7±0,2% [ДИ 20-100] и 47,7±0,2% [ДИ 20-100] ($p_{\log\text{-rank}}=0,946$). Это подтверждает тот факт, что выход опухоли за пределы стенки желудка является неблагоприятным фактором, способствующим развитию канцероматоза брюшины в отдаленные сроки после хирургического лечения.

Многофакторный анализ на основе регрессионной модели Кокса подтвердил, что риск развития перитонеальной диссеминации в отдаленные сроки после радикальной операции в равной мере зависит от степени распространения опухолевой инвазии на серозную оболочку и прилежащие органы (pT4a против pT4b) ($p_{\text{Cox}}=0,623$) и возрастает в 2,1 раза (ДИ 1,1-3,9) с увеличением степени метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN0-1 против pN2-3) ($p_{\text{Cox}}=0,02$) (табл. 5).

Регрессионный анализ Кокса подтвердил ранее установленный факт увеличения показателей ВСД при проведении ИГТХТ после радикальной операции. Разработанный способ ИГТХТ [2] при распространенном РЖ (pT4a-pT4b) снижает риск развития канцероматоза брюшины в отдаленные сроки после операции в 2,5 раза (ДИ 1,3-4,7) ($p_{\text{Cox}}=0,006$).

Таблица 5.
Относительный риск развития перитонеальной диссеминации у пациентов с резектабельным раком желудка pT4a-pT4b

Факторы, влияющие на продолжительность жизни	Коэффициент регрессии (β)	Уровень значимости (p)	Относительный риск (95% ДИ)
pT4b	0,238	0,623	1,27 (0,49-3,27)
pN2-3	0,744	0,020	2,11 (1,12-3,94)
ИГТХТ	-0,916	0,006	0,40 (0,21-0,77)

Результаты исследования свидетельствуют о возможности профилактики перитонеальной диссеминации путем применения разработанного способа ИГТХТ, о чем свидетельствует тенденция в удлинении сроков до появления канцероматоза брюшины ($p_{\text{u-test}}=0,053$), снижение частоты ($p_{\chi^2}=0,005$) и

риска развития перитонеальной диссеминации ($p_{\text{Cox}}=0,006$). Более детальный анализ применения комплексной методики лечения выявил его малую эффективность у пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов pN2-3.

К подобному заключению пришли и другие авторы. Например, J.-Y. Kim и H.-S. Bae сообщают, что статистически значимые отличия в показателях общей 5-летней выживаемости при использовании ИГТХТ удалось получить только при исключении из анализа пациентов с IV стадией РЖ (58,5% против 44,4% в группе сравнения; $p<0,05$) [8]. Отсутствие влияния ИГТХТ на общую выживаемость отмечено и в мета-анализе, опубликованном J.-Yu. Huang и соавт. (2012 г.), которые также пришли к выводу, что причиной этого может быть оценка эффекта ИГТХТ суммарно для всех стадий РЖ, включая IV [6]. Очевидно, что наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов ограничивает возможности профилактического использования внутрибрюшной перфузионной термохимиотерапии. При отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах проведение ИГТХТ, напротив, снижает риск и частоту развития диссеминации опухоли по брюшине. Именно за счет этой когорты пациентов и получены положительные результаты в проведенном нами исследовании. В случае метастатического поражения даже единичных регионарных лимфоузлов применение ИГТХТ является малоэффективным, что продемонстрировали результаты как нашего исследования, так и данные других авторов [6,8]. Возможным объяснением увеличения риска развития диссеминации опухоли по брюшине с увеличением количества метастатически пораженных лимфоузлов (pN2-3) может быть более интенсивное поступление опухолевых клеток из пересеченных лимфатических сосудов в процессе выполнения лимфодиссекции [9,11]. Вторым возможным объяснением может быть более интенсивная гематогенная диссеминация опухолевых клеток в случае более распространенного опухолевого процесса pN2-3 в сравнении с pN0-1. На патогенетическую взаимосвязь лимфогематогенной диссеминации опухолевых клеток с формированием канцероматоза брюшины указывает Ш.Х. Ганцев . [1].

Если ИГТХТ не улучшает отдаленные результаты хирургического лечения распространенного РЖ, то имеет ли смысл совершенствовать этот метод лечения в дальнейшем? Естественно, приходит мысль: если метод ИГТХТ обладает потенциальной возможностью достоверного снижения риска развития канцероматоза по брюшине, то дополнительное сочетанное при-

менение системной полихимиотерапии теоретически может улучшить результаты комплексного лечения у пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов и, следовательно, увеличить показатели выживаемости во всей когорте пациентов с распространенным РЖ рТ4а-4bN0-3M0.

В немногочисленных работах, посвященных сочетанному применению системной и интраперитонеальной химиотерапии, есть сообщения о перспективности этого пути развития. Y. Zuo и соавторы еще в 2000 году сообщили о достоверном увеличении показателей 3-летней выживаемости при комплексном лечении РЖ (радикальная операция + ИГТХТ + адъювантная химиотерапия) до 83% против 61% в контрольной группе (радикальная операция + адъювантная химиотерапия) ($p < 0,05$) [18]. Shi C. и соавторы (2011 г.) также отметили увеличение показателей общей 5-летней выживаемости при использовании комбинации «радикальная операция + ИГТХТ + системная химиотерапия» в сравнении с только радикальным хирургическим лечением – 60,4% против 42,9% ($p = 0,001$) и показателей безрецидивной выживаемости – 60,5% против 46,2% ($p = 0,001$) [14].

В настоящее время идет поиск оптимальной комбинации интраперитонеальной и системной химиотерапии. Наиболее радикальным представляется принцип сочетания периоперационной полихимиотерапии и ИГТХТ. Этот вариант лечения предложен Costa W.L.Jr. и соавторами в 2012 году и включает в себя 3 предоперационных курса по схеме DCF (доцетаксел 75 мг/м², цисплатин 75 мг/м² и продленная внутривенная инфузия 5-фторурацила 750 мг/м² в течение 5 дней), затем ИГТХТ (митомидин С 34 мг/м² в течение 90 минут) и в последующем – еще 3 послеоперационных курса DCF. У 3 из 10 пролеченных по данной схеме пациентов диагностировано прогрессирование заболевания (в том числе у 2 с диссеминацией опухоли по брюшине) в сроки от 4 до 15 месяцев, у оставшихся 7 констатирована стабилизация заболевания в течение 4 лет с момента противоопухолевого лечения [3].

Второй принцип основан на сочетании интраперитонеальной химиотерапии и адъювантной химиотерапии. S.-L. Хуе и соавторы (2012 г.) сообщают об улучшении отдаленных результатов лечения при сочетании интраперитонеальной химиотерапии (внутрибрюшинное введение 5-фторурацила в дозе 600 мг/м² 4-5-й день и цисплатина 40 мг/м² в 5-й день) и 6 курсов послеоперационной системной полихимиотерапии (оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + лейковорин 200 мг/м² и 5-фторурацил 450 мг/м² в 1-3-й дни) [16].

Третий принцип предполагает добиться повышения эффективности ИГТХТ за счет интраоперационной системной химиотерапии. Этому направлению посвящено многоцентровое рандомизированное европейское исследование GASTRICHIP [5]. Комплексный метод лечения включает в себя выполнение радикальной операции, затем за 15 минут до начала внутрибрюшной гипертермохимиотерапии пациенту проводят системную химиотерапию (5-фторурацил 400 мг/м² + лейковорин 10 мг/м²) и далее – ИГТХТ (оксалиплатин 250 мг/м² + глюкоза 5% 2л/м², температура перфузата – 42°-43°С, продолжительность процедуры – 30 минут) [5].

Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность дополнения радикальной операции при распространенном РЖ рТ4а-4bN0-3M0 интраоперационной интраперитонеальной гипертермохимиотерапией, но в случае метастатического поражения регионарных лимфоузлов необходимо дополнять лечение адъювантной полихимиотерапией.

В заключение следует подчеркнуть важность комплексного подхода в профилактике прогрессирования заболевания после радикального хирургического лечения распространенного РЖ. Поиск оптимального сочетания ИГТХТ и системной химиотерапии является перспективным. Однако эффективность комплексного лечения в будущем будет определяться точностью интраоперационной диагностики степени распространенности опухолевого процесса, в частности – по критерию pN и определением с помощью молекулярно-генетических исследований индивидуальной чувствительности пациента к выбранной схеме химиотерапии. Это позволит более точно установить показания к проведению комплексного метода лечения.

Выводы

1. Применение внутрибрюшной перфузионной гипертермохимиотерапии у пациентов, страдающих раком желудка с инвазией серозной оболочки, позволяет снизить частоту и риск развития перитонеальной диссеминации, а также увеличить временной интервал до её появления после окончания противоопухолевого лечения.
2. Комбинация радикальной операции и внутрибрюшной перфузионной гипертермохимиотерапии позволяет достоверно улучшить отдаленные результаты лечения рака желудка с инвазией серозной оболочки без метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN0).
3. При метастатическом поражении регионарных лимфоузлов (pN1-3) у пациентов с распространенным раком желудка внутрибрюшная перфузионная гипертермохимиотерапия досто-

верно не улучшает показатели выживаемости, но в перспективе её комбинация с адьювантной химиотерапией может более эффективно предотвратить канцероматоз брюшины и системное прогрессирование заболевания в отдаленные сроки после радикальных оперативных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганцев Ш.Х. Перитонеальный канцероматоз – новый взгляд на проблему // [Электронный ресурс]. – Креативн. онкол. и хир. – 2013. – № 4. – Режим доступа: <http://eoncolog.com/prezentatsiiperitoneal-ny-j-kantserom> – Дата доступа: 7.02.2014.
2. Способ комплексного лечения рака желудка : пат. 16442 Респ. Беларусь, МПК8 А 61 К 31/282, С 07 G11/00, А 61 Р 35/00 / А.И. Шмак, М.Ю. Ревтович, А.А. Шурпач ; заявитель ГУ РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. – № а20100821; заявл. 26.05.2010 ; опубл. 31.10.2012 // Афіцыйны бюл. / Нац. Цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 5. – С. 51–52.
3. Costa W. L. Jr., Coimbra F.J.F., Ribeiro H.S.C. et al. Safety and preliminary results of perioperative chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for high-risk gastric cancer patients // *World J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 195.
4. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 350. – P. 11–20.
5. Glehen O., Passot G., Villeneuve L. et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – P. 183.
6. Huang J.Y., Xu Y.Y., Sun Z. et al. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis // *Asian Pacific J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 13. - № 9. – P. 4379–4385.
7. Kang L.Y., Mok K.T., Liu S.I. et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion // *J. Chin. Med. Ass.* – 2013. – Vol. 76. – P. 425–431.
8. Kim J.-I., Bae H.-S. A controlled clinical trial of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP) // *Gastric Cancer.* – 2001. – Vol. 4. – P. 27–33.
9. Kodera Y., Yamamura Y., Shimizu Y. et al. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection // *J. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol. 72. – P. 60–65.
10. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // *N.Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 725–730.
11. Marutsuka T., Shimada S., Shiomori K. et al. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 678–685.
12. Scaringi S., Kianmanesh R., Sabate J.M. et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 34. - № 11. – P. 1246–1252.
13. Shi C., Yang B., Chen Q., Yang J. et al. Retrospective analysis of adjuvant intraperitoneal chemotherapy affect prognosis of resectable gastric cancer // *Oncology.* – 2011. – Vol. 80. – P. 289–295.
14. Therneau, T., Grambsch, P., *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model.* –Springer-Verlag, 2000. – 350p.
15. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL <http://www.R-project.org/>. Date of access: 01.11.2014.
16. Xue S.L., Su H.F., Hu X.Q. et al. Adjuvant combined systemic chemotherapy and intraperitoneal chemotherapy for locally advanced gastric cancer // *Oncol Lett.* – 2012. – Vol. 4. - № 6. – P. 1309–1314.
17. Yonemura Y., Bandou E., Kinoshita K. et al. Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2003. – Vol. 12. - № 3. – P. 635–648.
18. Zuo Y., Xu M., Shen D. et al. Postoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with intravenous chemotherapy for 82 advanced gastric cancer patients // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2004. – Vol. 26. – P. 247–249.

Поступила в редакцию 06.08. 2015 г.

*M.Yu.Revtovich¹, V.V.Zharkov¹, A.I.Shmak¹,
V.T.Malkevich¹, O.V.Krasko²*

Possibilities of intraoperative thermal chemotherapy in radical surgery for advanced gastric cancer pT4a-4bN0-3M0

¹N.N.Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology

²United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Republic of Belarus

The paper evaluates results of randomized study of treatment of 135 patients for II-IIIb stage resectable gastric cancer (Borrmann type III and IV); of them 70 underwent intraoperative hyperthermic chemotherapy based on a technique adopted in the clinic. It has been noted the improvement of long-term results in particular the increase of dissemination-free survival (plog-rank=0,004) especially in patients with absence of metastases in regional lymph nodes (pN0) - (plog-rank=0,03). Application of an integrated technique appears to improve remote results thereby necessitating the need for further studies.

Key words: gastric cancer, intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemotherapy