



# ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ И ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Каприн А.Д.<sup>1</sup>, Хомяков В.М.<sup>2</sup>, Соболев Д.Д.<sup>2</sup>, Болотина Л.В.<sup>2</sup>, Рябов А.Б.<sup>2</sup>, Хороненко В.Э.<sup>2</sup>, Соболева М.М.<sup>2</sup>, Крамская Л.В.<sup>2</sup>

## Ключевые слова:

рак желудка, диссеминация, гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия, адьювантная химиотерапия

## Keywords:

gastric cancer, dissemination, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, adjuvant chemotherapy

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-17-27



## Для корреспонденции:

Соболев Дмитрий Дмитриевич – к.м.н., младший научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России  
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3  
E-mail: sobolev22@gmail.com  
Статья поступила 15.07.2015, принята к печати 20.11.2015

## For correspondence:

Sobolev Dmitry Dmitriyevich – PhD, junior researcher thoraco-abdominal department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: 2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia  
E-mail: sobolev22@gmail.com  
The article was received 15.07.2015, accepted for publication 20.11.2015

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)

249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, 4

<sup>2</sup> МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, РФ)

125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

## Резюме

**Цель.** Улучшение результатов лечения больных местно-распространенным и диссеминованным раком желудка.

**Материалы и методы.** С 2010–2014 гг. выполнено 30 хирургических вмешательств с применением методики гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии (ГИВХ). Среди больных 17 мужчин, 13 женщин. Средний возраст составил 50 лет. Местно-распространенный РЖ (T4a–T4b) наблюдался в 22 случаях, из них у 4 больных при срочном иммуноцитохимическом исследовании смывов с брюшины обнаружены «свободные» раковые клетки (Cyt+). Группу больных с диссеминованным РЖ составили 8 больных. Ограниченный канцероматоз (P1) был в 4 наблюдениях, канцероматоз (P2–P3) — 4. Адьювантная системная химиотерапия в основной группе не проводилась. В контрольной группе № 1 (n = 51) проводилось только хирургическое лечение, без дополнительной противоопухолевой терапии. В контрольной группе № 2 (n = 66), проводилось комбинированное лечение (операция + химиотерапия).

**Результаты.** Медиана наблюдения составила 25 месяцев. Общая 1-летняя выживаемость в трех группах составила 55%, 39% и 52% соответственно. Медиана продолжительности жизни в основной группе 21,4 месяца в сравнении 8 и 12 месяцами, соответственно. Наибольшую эффективность ГИВХ показала у больных местно-распространенным раком желудка. В основной группе медиана общей продолжительности жизни составила 29 месяцев. Выживаемость 1-, 2-, 3-летняя оказалась равна 68%, 61%, и 42%. В первой контрольной группе 1-летняя выживаемость 45%. Ни один из больных не пережил 2 лет. Во второй контрольной группе однолетняя выживаемость составила 60%, 2 лет не пережил ни один больной. Результаты лечения диссеминованного рака желудка оказались скромнее. В основной группе медиана продолжительности жизни составила 10 месяцев, по сравнению с 6 и 7 месяцами двух контрольных групп. Статистически значимых различий нет.

**Выводы.** 1. Наличие ограниченной диссеминации, свободных раковых клеток в брюшной полости, а также массивное поражение серозной оболочки желудка могут рассматриваться как показания к проведению ГИВХ при раке желудка. 2. При раке желудка с канцероматозом P2–P3 эффективность ГИВХ сомнительна даже при условии полной циторедукции.

## OUR EXPERIENCE OF HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC CANCER

Каприн А.Д.<sup>1</sup>, Khomyakov V.M.<sup>2</sup>, Sobolev D.D.<sup>2</sup>, Bolotina L.V.<sup>2</sup>, Ryabov A.B.<sup>2</sup>, Khoronenko V.E.<sup>2</sup>, Soboleva M.M.<sup>2</sup>, Kramskaya L.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> NMRRC (Obninsk, Russia)

ul. Korolyeva 4, Kaluzskaya Oblast', Obninsk, 249036, Russia

<sup>2</sup> P. Hertsen MORI (Moscow, Russia)

2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia

## Abstract

**Purpose.** Improvement of the results of treatment of patients with locally advanced and metastatic gastric cancer. **Material and methods.** From the 2010–2014 we performed 30 surgeries using techniques HICT. Among patients there were 17 men and 13 women. The median of age was 50 years. Locally advanced gastric cancer (T4a-T4b) was observed in 22 cases, including 4 patients in the emergency immunocytochemical study with peritoneal lavage detected cancer-free (Cyt +) cells in the abdominal cavity. The group of patients with metastatic gastric cancer accounted for 8 patients. Narrow carcinomatosis (P1) was 4 cases, carcinomatosis (P2-P3) — 4. Adjuvant systemic chemotherapy in the study group was not carried out. In the control group № 1 (n = 51) performed surgery alone, without additional anticancer therapy. In the control group № 2 (n = 66), a combined treatment (surgery + chemotherapy). **Results.** Follow-up median was 25 months. Overall 1-year survival rate for all three groups was 55%, 39% and 52%, respectively. Median survival in the intervention group versus

21.4 months in the 8 and 12 months, respectively. The most effective HICT is shown for patients with locally advanced gastric cancer. In the study group, median overall survival was 29 months. The survival rate of 1-, 2-, 3-year-old was equal to 68%, 61% and 42%. In the first control group, 1-year survival of 45%. None of the patients did not survive 2 years. In the second control group, one-year survival rate was 60%, 2-year survival is not. Results of treatment of metastatic gastric cancer proved to be more modest. In the main group the median survival was 10 months, compared with 6 and 7 months of the two control groups. There were no statistically significant differences.

**Conclusions.** 1. Availability of limited dissemination, free cancer cells in the abdominal cavity, as well as a massive defeat of serous membrane of the stomach can be seen as indications for HICT in gastric cancer. 2. In gastric cancer with carcinomatosis P2-P3 effectiveness of HICT is questionable, even with the full cytoreduction.

Рак желудка (РЖ), несмотря на неуклонное снижение заболеваемости в последние десятилетия, остается одной из самых частых причин смерти от злокачественных новообразований в мире. В структуре заболеваемости возрастает доля больных молодого (до 45 лет) возраста, с раком желудка диффузного типа по Lauren, с проксимальной локализацией процесса, с инфильтративными и диффузно-инфильтративными формами роста опухоли [1–3].

В России рак желудка занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости (8,8% у мужчин и 5,7% у женщин). В 2013 г. абсолютное число заболевших раком желудка составило 21 179 человек [4].

Хирургическое лечение, по-прежнему, остается единственным методом, который дает шансы на стойкое выздоровление больного раком желудка. Операция является основным компонентом лечения при резектабельном раке желудка I–III стадий [5].

К сожалению, результаты самостоятельного хирургического лечения больных раком желудка при наличии местно-распространенного процесса и резектабельных отдаленных метастазов остаются малоудовлетворительными. Пятилетний рубеж переживают менее 30% пациентов, что свидетельствует о необходимости комбинации различных методов лечения [6]. На сегодняшний день в мире предложено несколько подходов к комбинированному лечению рака желудка. В Японии стандартом лечения является адъювантная химиотерапия пероральным фторпиримидином S1, в Западной Европе широко применяется периоперационная химиотерапия (ECF), а в США традиционно используют послеоперационную химиолучевую терапию. Однако ни один из этих вариантов лечения не предотвращает рецидива заболевания у значительной доли больных, в том числе, с развитием наиболее грозного и, как правило, фатального варианта прогрессирования — перитонеальной диссеминации. [7–9].

## Проблема перитонеального канцероматоза при раке желудка

Согласно общепринятым положениям, основными путями метастазирования рака желудка являются лимфогенный, гематогенный и имплантационный. Перитонеальная диссеминация, как частный случай имплантационного метастазирования, является самым распространенным из них [10, 11].

Основными критериями определения риска развития перитонеального канцероматоза являются: 1) глубина инвазии стенки полого органа, 2) площадь поражения серозного покрова, 3) степень дифференцировки опухоли. Установлено достоверное увеличение частоты развития канцероматоза брюшины при распространении опухоли на серозную оболочку по сравнению с прорастанием до субсерозного слоя [12]. При исследовании интраоперационных смывов с брюшины было показано, что при поражении субсерозного слоя стенки желудка частота обнаружения свободных опухолевых клеток в брюшной полости не превышает 10%. При прорастании серозной оболочки их обнаруживают у 43% больных, а с увеличением площади поражения серозной оболочки этот показатель возрастает до 64%. [13,14]. Как показали исследования, именно свободные опухолевые клетки, обладающие высокой пролиферативной активностью, служат одним из источников развития перитонеальной диссеминации [15].

В 1998 г. известный американский хирург Р.Н. Sugarbaker сформулировал теорию «захвата опухолевых клеток», согласно которой механизм развития перитонеальной диссеминации заключается в проникновении свободных опухолевых клеток в брюшную полость при поражении серозного покрова органа, а также в процессе хирургических вмешательств при пересечении кровеносных и лимфатических сосудов и мобилизации опухоли, с последующим захватом опухолевых клеток в состав фибриновых сгустков, их имплантацией и ростом под воздействием ростовых факторов, выделяемых в процессе репарации [16].

Развитие канцероматоза при раке желудка, по сути, является терминальной стадией заболевания, так как практически не поддается системному лечению. Медиана выживаемости данной группы больных составляет 3,5 мес [17]. Разработка метода комбинированного лечения, включающего циторедуктивную операцию в сочетании с внутривисцеральной гипертермической химиотерапией, позволило изменить представление об «инкурабельности» больных с перитонеальным канцероматозом.

#### Гипертермическая внутривисцеральная химиотерапия при раке желудка

Метод комбинированного лечения, включающий циторедуктивную операцию в сочетании с ГИВХ, базируется на следующих принципах: во-первых, системная химиотерапия, как правило, не эффективна при перитонеальной диссеминации аденокарцином желудочно-кишечного тракта. Единственным эффективным режимом, в этом случае, является внутривисцеральное введение химиопрепаратов, что позволяет повысить интенсивность дозы без развития системной токсичности вследствие «париетально-плазменного барьера» [18]. Показано, что внутривисцеральная химиотерапия позволяет создать концентрацию химиопрепарата в брюшной полости в 20–1400 раз превышающую этот показатель в плазме крови при внутривенном его введении [19]. Во-вторых, известно, что химиотерапевтические агенты при внутривисцеральном введении способны проникать лишь на 2 мм вглубь опухолевой ткани. Поэтому для реализации максимального эффекта решающее значение имеет выполнение хирургической циторедукции, в ходе которой производят удаление пораженной брюшины, рассекают спайки и контролируют распределение гипертермического раствора [20]. Гипертермия, помимо самостоятельного противоопухолевого эффекта, выступает в качестве модификатора действия цитостатиков, повышая проницаемость мембран и цитотоксичность препаратов [21].

Первая попытка использования внутривисцеральной терапии для лечения специфического асцита была описана еще в XVIII веке. [22]. В 1963 г. в работах Ardene было показано, что воздействие на опухолевую клетку температуры 42 °С в течение часа приводит к необратимой де-

струкции клеточной структуры [23]. В 1980 г. в США была выполнена первая операция с применением ГИВХ мужчине 35 лет, страдавшему псевдомиксомой. Процедура проводилась в течение полутора часов, при температуре раствора 42 °С. Послеоперационный период протекал без осложнений, за исключением развившегося ателектаза легкого [24]. На основании многочисленных рандомизированных исследований в 2006 г. National Cancer Institute (США) признал гипертермическую внутривисцеральную химиотерапию стандартом медицинской помощи при раке яичников [25], а также при злокачественной мезотелиоме и псевдомиксоме брюшины [26].

При раке желудка эффективность ГИВХ у больных с уже развившейся диссеминацией, в целом, существенно ниже, что обусловлено особенностями течения данного заболевания (частое лимфогенное и гематогенное метастазирование), а также низкой чувствительностью к цитостатикам. Тем не менее, по данным Р. Н. Sugarbaker, даже у этого тяжелого контингента выполнение циторедуктивных операций в сочетании с ГИВХ позволяет добиться пятилетней выживаемости у 20% больных. Однако наибольшую эффективность ГИВХ продемонстрировала у больных раком желудка с инвазией серозной оболочки, у которых данный метод применялся с целью профилактики развития перитонеальной диссеминации после радикального хирургического лечения.

При лечении больных раком желудка с применением внутривисцеральной химиотерапии в различных исследованиях применялись разные классы химиопрепаратов и их сочетания. На сегодняшний день при раке желудка предпочтение отдают препаратам платины (цисплатин, оксалиплатин) и митомицину С, которые отличаются высокой эффективностью при внутривисцеральном введении, хорошим фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем, синергизмом с гипертермией, безопасностью для пациента и персонала при соблюдении защитных мер [27].

На сегодняшний день гипертермическая химиотерапия проводится во многих медицинских центрах по всему миру, однако, единого протокола лечения не существует. У разных авторов длительность перфузии колеблется от 30 до 120 минут, применяются различные препараты и дозы, процедуру выполняют как открытым,

Таблица 1. Распределение больных по стадиям TNM (7ed.)  
Table 1. The distribution of patients in stages TNM (7ed.)

Стадия TNM	Количество больных X% (m/n случаев)			Всего	p > 0,05	
	Основная	Контрольная группа №1 (ОП)	Контрольная группа №2 (ОП + ХТ)			
IIb	17 % (5)	33% (17)	–	16% (22)	0,45	
III	IIIA	20% (6)	14% (7)	6% (4)	11% (17)	0,55
	IIIB	13 % (4)	15% (9)	11% (7)	14% (20)	0,65
	IIIC	20 % (6)	24% (11)	60% (40)	38% (57)	0,57
IV	30 % (9)	14% (7)	23% (15)	21% (31)	0,7	
Всего	100% (30)	100% (51)	100% (66)	100% (147)		

так и закрытым способом, а также лапароскопически. Полагают, что закрытая методика (с ушитой брюшной полостью) является более безопасной для медицинского персонала, однако, открытый способ дает возможность лучше контролировать температурный режим и распределение раствора в брюшной полости [28, 29].

#### Материалы и методы

С ноября 2010 г. в торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П. А. Герцена совместно с отделением химиотерапии проводится проспективное открытое исследование: «Гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ) при местно-рас-

пространном и диссеминированном раке желудка» с двумя группами исторического контроля.

В работе проанализированы результаты лечения 147 пациентов с диагнозом рак желудка II–IV стадии, находившихся на лечении в торакоабдоминальном отделении в период с 2005 по 2014 гг. Все больные были разделены на три группы. Основную группу, составили 30 пациентов, которым выполнено радикальное или циторедуктивное хирургическое вмешательство с применением гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии по поводу местно-распространенного и диссеминированного рака желудка. Местно-распространенный рак желудка (Т3-Т4) без визу-

Таблица 2. Распределение больных по распространенности процесса  
Table 2. Distribution of patients on the prevalence of process

Группа больных	Местно-распространенный рак желудка	Диссеминированный рак желудка
Основная (ГИВХ)	22 (73,4%)	8 (26,6%)
Контрольная группа №1 (ОП)	44 (86,3%)	7 (13,7%)
Контрольная группа №2 (Оп + ХТ)	51 (77,3%)	15 (22,7%)
$p > 0,05$	0,6	0,7

Таблица 3. Частота поражения различных отделов желудка (по японской классификации JGCA 3 ed.)  
Table 3. The frequency of lesions of various parts of the stomach (in Japanese classification JGCA 3 ed.)

Локализация	Число больных X% (m/n случаев)			Всего	P > 0,05
	Основная	Контрольная группа №1 (ОП)	Контрольная группа №2 (ОП+ХТ)		
L	7% (2)	33% (17)	19% (13)	21% (32)	0,4
ML	3% (1)	12% (6)	5% (3)	7% (10)	0,5
M	<b>30% (9)</b>	<b>33% (17)</b>	<b>36% (24)</b>	<b>35% (50)</b>	0,3
UM	<b>10% (3)</b>	<b>4% (2)</b>	<b>15% (10)</b>	<b>10% (15)</b>	0,4
U	–	4% (2)	2% (1)	2% (3)	0,6
UML	<b>50% (15)</b>	<b>14% (7)</b>	<b>23% (15)</b>	<b>25% (37)</b>	0,3
Всего	100% (30)	100% (51)	100% (66)	100% (147)	

U – в/3 желудка; M – ср/3 желудка; L – н/3 желудка.

Таблица 4. Структура операций  
Table 4. Structure of operations

Объем операции	Количество операций X% (m/n случаев)			Всего	P > 0,05
	Основная	Контрольная группа №1 (ОП)	Контрольная группа №2 (ОП+ХТ)		
ЧГЭ	28 (93%)	32 (63%)	47 (71%)	107 (73%)	0,42
ДСРЖ	2 (7%)	18 (35%)	18 (27%)	38 (26%)	0,45
ПСРЖ	–	1 (2%)	1 (2%)	2 (1%)	0,32

альных признаков канцероматоза брюшины наблюдался в 22 случаях, из них у 4 больных при срочном иммуноцитохимическом исследовании (ИЦХ) смывов с брюшины обнаружены свободные опухолевые клетки в брюшной полости (Cyt+). Группа больных с диссеминированным раком желудка (n = 8) включала две подгруппы в зависимости от распространенности диссеминации. Ограниченный канцероматоз брюшины (P1) отмечен в 4 наблюдениях, распространенный канцероматоз (P2–P3), диагностирован также в 4 наблюдениях. Метастатическое поражение яичников наблюдалось у 2 больных. Согласно выработанному протоколу, в послеоперационном периоде адъювантная системная химиотерапия не проводилась с целью исключить влияние дополнительных факторов на отдаленные результаты лечения.

Пациентам первой контрольной группы (n = 51) проведено хирургическое лечение без дополнительных физических или лекарственных способов воздействия на брюшину, а также без адъювантной системной химиотерапии. Местно-распространенный рак желудка (T4 a-T4b) диагностирован в 44 наблюдениях. Диссеминированный рак желудка (ограниченный канцероматоз P1) наблюдался у 7 больных. Всем больным этой группы выполнены условно-радикальные или циторедуктивные (при диссеминации) операции с удалением всех видимых очагов опухоли. В подгруппе местно-распространенного процесса дополнительное противоопухолевое лечение не проводили, больные оставались под тщательным динамическим наблюдением. Пациентам с канцероматозом дополнительное лечение не было назначено ввиду осложнения послеоперационного периода или иных противопоказаний (сопутствующая патология и т. п.).

Во вторую контрольную группу включено 66 пациентов, которым проведено комбинированное лечение в объеме радикального или циторедуктивного хирургического вмешательства с последующей системной химиотерапией. Больные без визуальных признаков канцероматоза составили подгруппу местно-распространенного рака желудка (n = 51). В 15 случаях интраоперационно диагностирован диссеминированный рак желудка, по поводу которого выполнены циторедуктивные операции с последующим лекарственным лечением. Всем больным проведена адъювантная химиотерапия по одной из стандартных схем.

Особенностью распределения больных по стадиям TNM (таблица 1) было отсутствие больных со II стадией во второй контрольной группе, поскольку показанием к послеоперационной химиотерапии считали рак желудка III–IV стадий. Следует отметить преобладание в этой группе больных IIIc стадией (TNM 7) рака желудка, у которых отмечалось множественное поражение регионарных лимфатических узлов, что и явилось показанием к адъювантной химиотерапии.

Таким образом, у значительного числа больных во всех трех группах преобладал местно-распространенный процесс (таблица 2).

Согласно 7-й классификации TNM больных с наличием свободных опухолевых клеток в брюшной полости относят к IV стадии рака желудка. Однако на этапе планирования исследования и вначале набора клини-

ческого материала стадирование опухолевого процесса осуществляли в соответствие с классификацией TNM 6-го пересмотра, поэтому больные с Cyt+ были распределены в группу местно-распространенного рака желудка.

Распределение больных по полу и возрасту было равномерным: средний возраст пациентов в группах составил 50, 57 и 55 лет, соответственно. Во всех трех группах преобладали опухоли тела желудка (средняя треть), а также субтотальное или тотальное поражение органа. Частота поражения различных отделов желудка в группах представлена в таблице 3.

Наиболее частыми гистологическими типами опухоли были низкодифференцированная аденокарцинома, перстневидноклеточный рак, а также их сочетание. Всем больным в предоперационном периоде проводили стандартное обследование, включающее эзофагогастродуоденоскопию, рентгенографию желудка и легких, ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и шейно-надключичных зон, по результатам которого оценивали локализацию опухоли желудка, состояние регионарных узлов и наличие отдаленных метастазов. При необходимости выполняли КТ/МРТ брюшной полости. Во всех случаях диагноз рака желудка был подтвержден морфологически. Для оценки функциональной операбельности выполняли функциональное исследование сердечно-сосудистой системы, исследование функции внешнего дыхания (спирометрия), радиоизотопное исследование функции почек, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и другие тесты.

У больных раком желудка с высоким риском диссеминации (выход на серозную оболочку, тотальное или субтотальное поражение, диффузный тип рака, массивное поражение регионарных лимфатических узлов, асцит) или подозрении на нерезектабельный процесс операцию начинали с диагностической лапароскопии, у 5 больных данный метод исследования был дополнен флуоресцентной диагностикой. При обнаружении выпота, подозрении на диссеминацию и другие отдаленные метастазы выполняли лапароскопическую биопсию (включая забор асцитической жидкости) со срочным морфологическим исследованием.

Интраоперационно всем больным проводили тщательную ревизию брюшной полости, при которой оценивали наличие свободной жидкости, состояние висцеральной и париетальной брюшины, печени, парааортальных лимфатических узлов, яичников. При подозрении на метастазы в печени выполняли интраоперационное УЗИ с пункцией для морфологической верификации.

Оценивали первичную опухоль: протяженность, глубину инвазии, регионарные лимфатические узлы. При подозрении на серозную инвазию получали смывы с брюшины с направлением материала на срочное и плановое цитологическое и иммуноцитохимическое исследование.

Всем больным выполняли оперативные вмешательства с расширенной лимфаденэктомией D2. Объем операции на желудке (гастрэктомия, субтотальная резекция) определялся локализацией опухоли в желудке, формой роста и гистологическим вариантом (таблица 4).

Спленэктомию выполняли только по показаниям (поражение лимфатических узлов ворот селезенки, непосредственное распространение опухоли на селезенку, ее сосуды или дистальные отделы поджелудочной железы, диссеминация по капсуле). У больных с ограниченной диссеминацией производили последовательное методичное удаление отдельных диссеминатов или их скоплений так, чтобы диаметр оставшихся опухолевых узлов не превышал 1–2 мм в максимальном измерении (полнота циторедукции СС-0–1).



Рисунок 1. Аппарат SunCHIP GamidaTech, (Франция)  
Figure 1. The apparatus SunCHIP GamidaTech, (France)

### Описание методики ГИВХ

Процедуру ГИВХ проводили с использованием интраперитонеальной гипертермической химиотерапевтической системы SunCHIP (GamidaTech, Франция) (рис. 1).

Принцип работы данного аппарата заключается в наличии одноразовых магистралей с двойным контуром, которые присоединяют к аппарату. В наружном контуре циркулирует раствор-теплоноситель (дистиллированная вода), доведенный до регулируемой температуры, а во внутреннем — физиологический раствор с добавлением цитостатиков. Температура воды наружного контура через теплообменник передается раствору цитостатиков во внутреннем контуре, позволяя регулировать температурный режим в брюшной полости, который контролируется посредством четырех температурных датчиков, установленных в брюшной полости.

ГИВХ проводили после завершения хирургического этапа по методике Coliseum (открытая техника). Край лапаротомной раны вывешивают лигатурами на кольцевом ранорасширителе с целью формирования свободного пространства в брюшной полости (рис. 2).

Для подключения к аппарату SunCHIP используют одноразовый набор расходных материалов, включающий 2 комплекта пластиковых магистралей. После подсоединения температурных датчиков согласно цветовой маркировке трубок, последние укладывают в брюшную полость по следующей схеме (рис. 3):

- Синяя (вводящая) — правое поддиафрагмальное пространство (над печенью);
- Желтая (вводящая) — свободная (перемещается в процессе процедуры с целью выравнивания температуры в различных отделах брюшной полости);
- Белая (выводящая) — малый таз;
- Зеленая (выводящая) — левое поддиафрагмальное пространство.

Систему трубок и брюшную полость заполняют 0,9% раствором хлорида натрия в приблизительном коли-

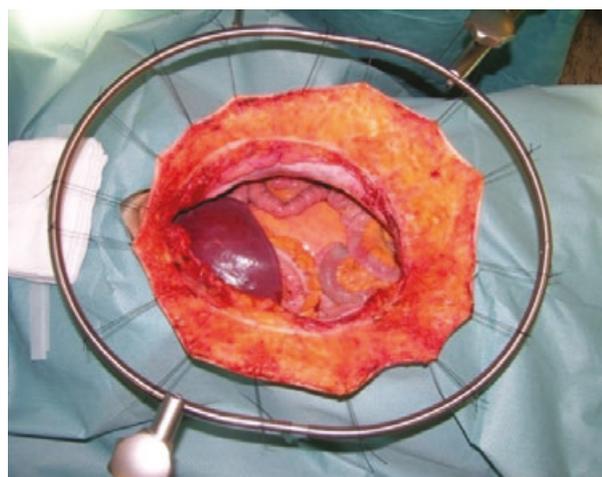


Рисунок 2. Край раны вывешены лигатурами на кольцевом ранорасширителе Томпсона  
Figure 2. The edges of the wound ligatures posted on the ring Thompson retractor

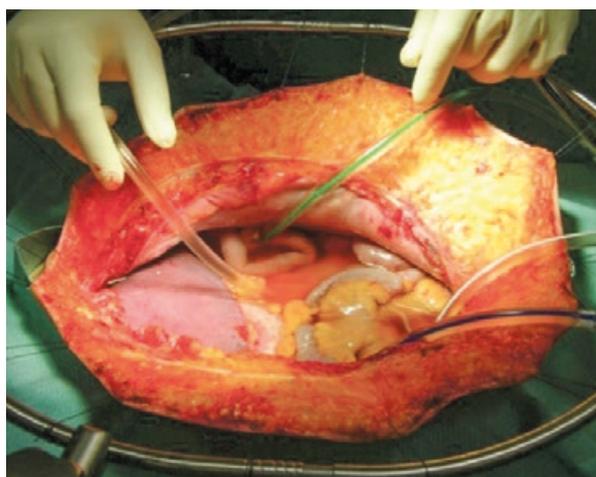


Рисунок 3.  
Установка одноразовых магистралей в брюшную полость  
Figure 3. Installing disposable highways into the abdominal cavity

честве 2 л/м<sup>2</sup> (за вычетом 800 мл, требующихся на разведение цитостатиков) и включают перистальтические насосы, которые начинают циркуляцию раствора между теплообменниками и брюшной полостью. После достижения рабочей температуры (температура на входе в брюшную полость — 44–45°C, температура на выходе — 42–43°C) в систему последовательно добавляют растворы цитостатиков (цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и митомицин С в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>), разведенных в 400 мл 0,9% раствора NaCl (всего 800 мл).

Длительность процедуры составляет 60 мин. В ходе перфузии хирург вручную контролирует равномерность распределения раствора и температурный режим в различных отделах брюшной полости на основании показаний 4 температурных датчиков. Температуру тела контролируют посредством кожного и пищеводного датчиков, не допуская ее подъема выше 39,5 °С. По окончании процедуры прекращают циркуляцию раствора. Отсоединяют ирригационные трубки и датчики. Раствор из брюшной полости эвакуируют отсосом и утилизируют.

Операцию завершают формированием межкишечно-го анастомоза (при реконструкции по Ру после ГЭ и ДСРЖ), укрыванием механического шва культи двенадцатиперстной кишки, ушиванием всех десерозированных участков полых органов, дренированием брюшной полости.

Послеоперационное ведение осуществляли по принятой в отделении методике в соответствии с объемом операции и сроками послеоперационного периода.

#### Сравнительная оценка результатов лечения больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка

Для оценки эффективности применения ГИВХ проведен детальный анализ непосредственных и отдаленных результатов.

За период исследования метод ГИВХ показал хорошую переносимость при условии соблюдения правил безопасности при проведении процедуры, а также протоколов ведения пред- и послеоперационного периодов.

Течение неосложненного послеоперационного периода у больных, перенесших хирургическое лечение с ГИВХ, существенно не отличалось от больных, перенесших только хирургическое вмешательство. Полученные результаты позволяют сделать вывод о хорошей переносимости методики ГИВХ.

#### Сравнительная оценка общей структуры и частоты послеоперационных осложнений и летальности

Нами проведен анализ послеоперационных осложнений в основной группе и двух контрольных группах. Поскольку адъювантная химиотерапия не оказывала влияния на течение раннего послеоперационного периода, при оценке непосредственных результатов обе контрольные группы были объединены. Проведение ГИВХ не оказало достоверного влияния на общую частоту послеоперационных осложнений по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,04$ ) (таблица 5). Летальных исходов в основной группе не зафиксировано (в контрольные группы умерших больных не включали).

К токсическим осложнениям, связанным с выполнением ГИВХ, следует отнести острую почечную недостаточность (ОПН), развившуюся у 2 ( $p = 0,05$ ) больных в раннем послеоперационном периоде. В обоих случаях ОПН удалось разрешить на фоне проведения консервативной терапии без применения дополнительных методов фильтрации крови (гемодиализ). Еще у 3 больных отмечалось умеренное транзитное повышение мочевины и креатинина без развития симптомов острой почечной недостаточности. Осложнение такого рода можно отнести к токсическим проявлениям ГИВХ, связанным с индивиду-

Таблица 5. Структура осложнений послеоперационного периода  
Table 5. The structure of postoperative complications

Осложнение	Количество осложнений X% (m/n случаев)			P > 0,05
	Основная	Контрольная группа (ОП и ОП + ХТ)	Всего	
Несостоятельность анастомоза	3,3% (1)	2,5% (3)	3% (4)	0,6
Перфорация тонкой кишки	3,3% (1)	–	0,6% (1)	0,46
Пневмония	20% (6)	14,5% (17)	16% (23)	0,6
Внутрибрюшное кровотечение	3,3% (1)	2,5% (3)	3% (4)	0,6
Панкреанекроз	–	5,1% (6)	4% (6)	0,4
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)	–	0,8% (1)	0,6% (1)	0,4
Респираторный дистресс синдром взрослых (РДСВ)	3,3% (1)	–	0,6% (1)	0,4
Кишечная непроходимость	3,3% (1)	3,4% (4)	3,4% (5)	0,5
Острая почечная недостаточность	6,6% (2)	–	–	0,05
Всего осложненных больных	26% (8)	30% (35)	29% (43)	0,4
Всего больных	100% (30)	100% (117)	100% (147)	

альной реакцией больных на введение препаратов платины или гипертермическим режимом самой процедуры.

#### Сравнительный анализ отдаленных результатов

С целью определения эффективности методики ГИВХ проведен анализ выживаемости основной группы больных и двух контрольных групп. Завершенным наблюдением считался летальный исход в результате прогрессирования рака желудка. Расчет общей годичной и 3-летней выживаемости проводился по методу Kaplan-Meier. Под нашим наблюдением находились больные, оперированные с 2010 по 2014 гг., что позволило провести анализ годичной и 3-летней выживаемости. От-

даленные результаты прослежены у всех 147 больных включенных в исследование (100%). Сроки наблюдения составляют от 6 до 46 месяцев, с медианой 22,6 месяцев.

Общая годовичная выживаемость, рассчитанная по методу Kaplan-Meier для больных всех трех групп, составила 55% в основной группе, 39% и 52% в двух контрольных группах соответственно. Медиана общей продолжительности жизни в основной группе была равна 21,4 месяца в сравнении 8 и 12 месяцами в контрольных группах (рис. 4)  $p = 0,04$ , log rank.

Учитывая существенные различия в прогнозе течения заболевания, при анализе выживаемости все больные в группах были разделены на две подгруппы: местно-распространенный рак желудка и рак желудка с перитонеальной диссеминацией.

#### Выживаемость больных местно-распространенным раком желудка

В основной группе медиана общей продолжительности жизни больных местно-распространенным раком желудка составила 29 месяцев. Годичная выживаемость оказалась равна 68%, 2-летний рубеж пережили 61% больных, 3-летняя выживаемость составила 42%. В первой контрольной группе медиана продолжительности жизни составила 8 месяцев. Одногодичная выживаемость равна 45%. Ни один из больных не пережил 2 лет. Во второй контрольной группе медиана продолжительности жизни составила 12 месяцев. Годичная выживаемость оказалась 60%. Двух лет также не пережил ни один больной. Кривые выживаемости представлены на рисунке 5. Были получены статистически достоверные различия в показателях выживаемости между основной группой и обеими контрольными группами ( $p = 0,04$  и  $0,01$  соответственно, log rank).

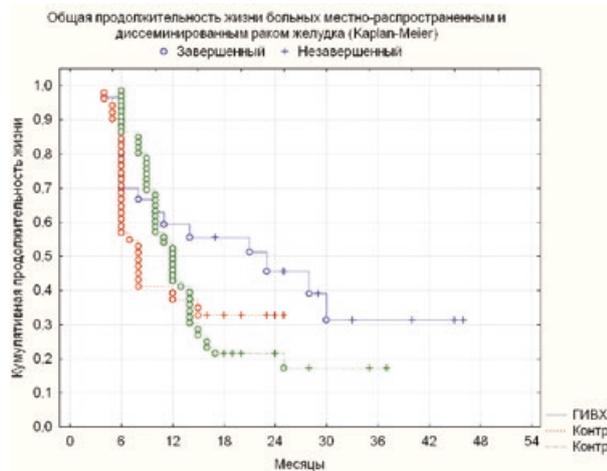


Рисунок 4. Общая продолжительность жизни больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка (Kaplan et P. Meier)

Figure 4. Overall survival of patients with locally advanced and metastatic gastric cancer (Kaplan et P. Meier)

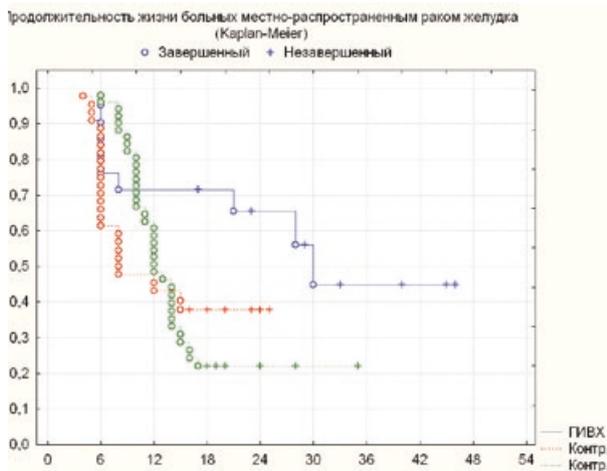


Рисунок 5. Продолжительность жизни больных местно-распространенным раком желудка (Kaplan et P. Meier)

Figure 5. Life expectancy of patients with locally advanced gastric cancer (Kaplan et P. Meier)

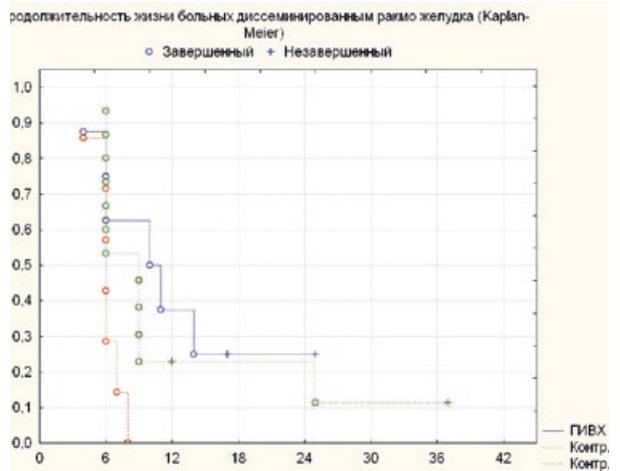


Рисунок 6. Продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка (Kaplan et P. Meier)

Figure 6. Life expectancy of patients with disseminated gastric cancer (Kaplan et P. Meier)

### Продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка

Больные с канцероматозом P2–P3 погибли от прогрессирования заболевания в сроки от 4 до 12 месяцев после выполнения вмешательства с ГИВХ. При ограниченном канцероматозе P1 результаты несколько лучше, все больные пережили годичный рубеж (максимальный срок наблюдения — 40 месяцев). Медиана продолжительности жизни составила 10 месяцев. Медиана продолжительности жизни в двух контрольных группах составила 6 и 7 месяцев соответственно. Статистически значимых различий между больными групп диссеминированного рака желудка не получено ( $p > 0,04$ , log rank). Кривые продолжительности жизни больных диссеминированным раком желудка представлены на рисунке 6.

### Заключение

Таким образом, проведенный нами анализ показал хорошую переносимость ГИВХ при условии соблюдения методики выполнения процедуры, адекватной предоперационной подготовки больных и соблюдении алгоритма послеоперационного ведения.

### Список литературы

- Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2010; 60 (5): 277–300.
- Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *Int J Cancer.* 2010; 115(12): 893–917.
- López-Basave H.N., Morales-Vásquez F., Ruiz-Molina J.M., Namendys-Silva S.A., Vela-Sarmiento I., Ruan J.M., Rosciano A.E., Calderillo-Ruiz G., Díaz-Romero C., Herrera-Gómez A., Meneeses-García A.A. Gastric cancer in young people under 30 years of age: worse prognosis, or delay in diagnosis? *Cancer Manag Res.* 2013; 4(5): 1–6.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2015. (ред). Состояние онкологической помощи населению России в 2013. М., 2013.
- Kaibara N., Sumi K., Yonekawa M., Ohta M., Makino M., Kimura O., Nishidoi H., Koga S. Does extensive dissection of lymph nodes improve the results of surgical treatment of gastric cancer? *Am. J. Surg.* 1990; 159 (2): 18–21.
- Онкология: национальное руководство. Под ред. Чиссова В.И., Давыдова М.И.М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Oh D.Y., Bang Y.J. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2013; 14 (3): 311–320.
- Taketa T., Sudo K., Wadhawa R., Blum M.M., Ajani J.A. Adjuvant therapy in gastric cancer: what is the optimal approach? *Curr Oncol Rep.* 2013; 15 (2): 146–151.
- Gordon M.A., Gundacker H.M., Benedetti J., Macdonald J.S., Baranda J.C., Levin W.J., Blanke C.D., Elatre W., Weng P., Zhou J.Y., Lenz H.J., Press M.F. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol.* 2013; 24 (7): 1754–1761.
- Chu D.Z., Lang N.P., Thompson C., Osteen P.K., Westbrook K.C. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer.* 1989; 63 (2): 364–367.
- Eltabbakh G.H., Werness B.A., Piver S., Blumenson L.E. Prognostic factors in extraovarian primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998; 71 (2): 230–239.
- Puhlmann M., Fink U., Siewert J.R. Value of tumor debulking in gastrointestinal tumors. *Chirurg.* 1999; 70 (12): 1408–1414.
- Makino M., Kaibara N., Kimura O., Nishidoi H., Koga S. Correlation between subserosal venous invasion by gastric cancer and the occurrence of liver metastasis. *Am J Clin Oncol.* 1989; 12 (5): 407–410.
- Bozzetti F., Bonfanti G., Audisio R.A., Doci R., Dossena G., Genari L., Andreola S. Prognosis of patients after palliative surgical procedures for carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet.* 1987; 164 (2): 151–154.
- Santoro E., Garofalo A., Carlini M., Rinaldi G., Santoro E. Early and late results of 100 consecutive total gastrectomies for cancer. *Hepatogastroenterology.* 1994; 41 (5): 489–496.
- Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Michigan: Ludann Company, 1998.
- Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O., Beaujard A.C., Rivoire M., Baulieux J., Fontaumard E., Brachet A., Caillot J.L., Faure J.L., Porcheron J., Peix J.L., François Y., Vignal J., Gilly F.N. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000; 88 (2): 358–363.
- Jacquet P., Vidal-Jove J., Zhu B.W., Sugarbaker P. Peritoneal carcinomatosis from intraabdominal malignancy: natural history and new prospects for management. *Acta Belg Chir.* 1994; 94 (4): 191–197.
- Jacquet P., Stuart O.A., Chang D., Sugarbaker P.H. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs.* 1996; 7 (5): 596–603.
- Sugarbaker P.H. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn J Clin Oncol.* 2001; 31 (12): 573–583.
- Beaujard A.C., Glehen O., Caillot J.L., Francois Y., Bienvenu J., Pan-teix G., Garbit F., Grandclément E., Vignal J., Gilly F.N. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2000; 88 (11): 2512–2519.
- Ceelen W.P., Flessner M.F. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7 (2): 108–115.

23. Lippmann H. G., Graichen D., Sarembe B., Schmidt D., Löffler I., Schilling W., Preissler J. Clinical examination of the conception '86 of «Cancer Multistep-Therapie» (CMT) by M. v. Ardene. Arch Geschwulstforsch. 1976; 46 (7): 568–609.
24. Spratt J. S., Adcock R. A., Muskovin M., Sherrill W., McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res. 1980; 40 (2): 256–60.
25. Athanasoulis C. A., Baum S., Rösch J., Waltman A. C., Ring E. J., Smith J. C. Jr, Sugarbaker E., Wood W. Mesenteric arterial infusions of vasopressin for hemorrhage from colonic diverticulosis. Am J Surg. 1975; 129 (2): 212–6.
26. Storm F. K. Clinical hyperthermia and chemotherapy. Radiol Clin North Am. 1989; 27 (3): 621–7.
27. Jacquet P., Stephens A. D., Averbach A. M., Chang D., Ettinghausen S. E., Dalton R.R, Steves M. A., Sugarbaker P. H. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. Cancer. 1996; 77 (12): 2622–2629.
28. Kunisaki C., Shimada H., Nomura M, Matsuda G., Otsuka Y., Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. Br J Surg. 2004; 91 (10):1319–1324.
29. Kochi M., Fujii M., Kanamori N., Kaiga T., Takahashi T., Kobayashi M., Takayama T. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and CDDP in advanced gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2006; 132 (12): 781–785.
30. Costa W. L., Jr, Coimbra F.J., Ribeiro H. S., Diniz A. L., de Godoy A. L., Begnami M., Silva M. J., Fanelli M. F., Mello C. A. Safety and preliminary results of perioperative chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for high-risk gastric cancer patients. World J Surg Oncol. 2012; 19 (10): 195.

## References

1. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2010; 60 (5): 277–300.
2. Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. Int J Cancer. 2010; 15;127 (12): 893–917.
3. López-Basave H. N., Morales-Vásquez F., Ruiz-Molina J. M., Namendys-Silva S. A., Vela-Sarmiento I., Ruan J. M., Rosciano A. E., Calderillo-Ruiz G., Díaz-Romero C., Herrera-Gómez A., Meneses-García A. A. Gastric cancer in young people under 30 years of age: worse prognosis, or delay in diagnosis? Cancer Manag Res. 2013; 4;5: 1–6.
4. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V., 2015. (ed). Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013. Moscow, 2013. (Russian).
5. Kaibara N., Sumi K., Yonekawa M., Ohta M., Makino M., Kimura O., Nishidoi H., Koga S. Does extensive dissection of lymph nodes improve the results of surgical treatment of gastric cancer? Am. J. Surg. 1990; 159 (2):18–21.
6. Onkologiya: natsional'noe rukovodstvo. Chissov V.I., Davydov M.I. (ed). Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2008. (Russian).
7. Oh D. Y., Bang Y. J. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. Curr Treat Options Oncol. 2013; 14 (3): 311–320.
8. Taketa T., Sudo K., Wadhawa R., Blum M. M., Ajani J. A. Adjuvant therapy in gastric cancer: what is the optimal approach? Curr Oncol Rep. 2013; 15 (2): 146–151.
9. Gordon M. A., Gundacker H. M., Benedetti J., Macdonald J. S., Baranda J. C., Levin W. J., Blanke C. D., Elatre W., Weng P., Zhou J. Y., Lenz H. J., Press M. F. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. Ann Oncol. 2013; 24 (7): 1754–1761.
10. Chu D. Z., Lang N. P., Thompson C., Osteen P. K., Westbrook K. C. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. Cancer. 1989; 63 (2): 364–367.
11. Eltabbakh G. H., Werness B. A., Piver S., Blumenson L. E. Prognostic factors in extraovarian primary peritoneal carcinoma. Gynecol Oncol. 1998; 71 (2): 230–239.
12. Puhlmann M., Fink U., Siewert J. R. Value of tumor debulking in gastrointestinal tumors. Chirurg. 1999; 70 (12): 1408–1414.
13. Makino M., Kaibara N., Kimura O., Nishidoi H., Koga S. Correlation between subserosal venous invasion by gastric cancer and the occurrence of liver metastasis. Am J Clin Oncol. 1989; 12 (5): 407–410.
14. Bozzetti F., Bonfanti G., Audisio R. A., Doci R., Dossena G., Genari L., Andreola S. Prognosis of patients after palliative surgical procedures for carcinoma of the stomach. Surg Gynecol Obstet. 1987; 164 (2): 151–154.
15. Santoro E., Garofalo A., Carlini M., Rinaldi G., Santoro E. Early and late results of 100 consecutive total gastrectomies for cancer. Hepatogastroenterology. 1994; 41 (5): 489–496.
16. Sugarbaker P. H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Michigan: Ludann Company, 1998.
17. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O., Beaujard A. C., Rivoire M., Baulieux J., Fontaumard E., Brachet A., Caillot J. L., Faure J. L., Porcheron J., Peix J. L., François Y., Vignal J., Gilly F. N. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. Cancer. 2000; 88 (2): 358–363.
18. Jacquet P., Vidal-Jove J., Zhu B. W., Sugarbaker P. Peritoneal carcinomatosis from intraabdominal malignancy: natural history and new prospects for management. Acta Belg Chir. 1994; 94 (4): 191–197.
19. Jacquet P., Stuart O. A., Chang D., Sugarbaker P. H. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. Anticancer Drugs. 1996; 7 (5): 596–603.
20. Sugarbaker P. H. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis Jpn J Clin Oncol. 2001; 31 (12): 573–583.
21. Beaujard A. C., Glehen O., Caillot J. L., Francois Y., Bienvenu J., Panteix G., Garbit F., Grandclément E., Vignal J., Gilly F. N. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer. 2000; 88 (11): 2512–2519.
22. Ceelen W. P., Flessner M. F. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. Nat Rev Clin Oncol. 2010; 7 (2): 108–115.
23. Lippmann H. G., Graichen D., Sarembe B., Schmidt D., Löffler I., Schilling W., Preissler J. Clinical examination of the conception '86 of «Cancer Multistep-Therapie» (CMT) by M. v. Ardene. Arch Geschwulstforsch. 1976; 46 (7): 568–609.
24. Spratt J. S., Adcock R. A., Muskovin M., Sherrill W., McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res. 1980; 40 (2): 256–60.
25. Athanasoulis C. A., Baum S., Rösch J., Waltman A. C., Ring E. J., Smith J. C. Jr, Sugarbaker E., Wood W. Mesenteric arterial infusions of vasopressin for hemorrhage from colonic diverticulosis. Am J Surg. 1975; 129 (2): 212–6.
26. Storm F. K. Clinical hyperthermia and chemotherapy. Radiol Clin North Am. 1989; 27 (3): 621–7.
27. Jacquet P., Stephens A. D., Averbach A. M., Chang D., Ettinghausen S. E., Dalton R.R, Steves M. A., Sugarbaker P. H. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. Cancer. 1996; 77 (12): 2622–2629.

- matoxis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 1996; 77 (12): 2622–2629.
28. Kunisaki C., Shimada H., Nomura M., Matsuda G., Otsuka Y., Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Surg*. 2004; 91 (10):1319–1324.
  29. Kochi M., Fujii M., Kanamori N., Kaiga T., Takahashi T., Kobayashi M., Takayama T. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and CDDP in advanced gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006; 132 (12): 781–785.
  30. Costa W. L., Jr, Coimbra F. J., Ribeiro H. S., Diniz A. L., de Godoy A. L., Begnami M., Silva M. J., Fanelli M. F., Melo C. A. Safety and preliminary results of perioperative chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for high-risk gastric cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2012; 19 (10): 195.

## Информация об авторах:

1. Каприн Андрей Дмитриевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Хомяков Владимир Михайлович — к. м. н., руководитель торакоабдоминального хирургического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Соболев Дмитрий Дмитриевич — к. м. н., младший научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Болотина Лариса Владимировна — д. м. н., руководитель отделения химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Рябов Андрей Борисович — д. м. н., руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. Хороненко Виктория Эдуардовна — д. м. н., руководитель отдела анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
7. Соболева Мария Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
8. Крамская Людмила Викторовна — младший научный сотрудник отделения химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

## Information about authors:

1. Kaprin Andrey Dmitrievich — Phd, MD, professor, corresponding member of RAS, director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Khomyakov Vladimir Mikhailovich — PhD, head of thoraco-abdominal department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Sobolev Dmitriy Dmitrievich — PhD, junior researcher thoraco-abdominal department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Bolotina Larisa Vladimirovna — PhD, MD, head of chemotherapeutical department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
5. Ryabov Andrey Borisovich — PhD, MD, head of thoracoabdominal division, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
6. Khoronenko Victoria Eduardovna — PhD, MD, head of Division of Anesthesiology and Intensive Care, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
7. Soboleva Maria Mikhailovna — PhD, senior researcher of Division of Anesthesiology and Intensive Care, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
8. Kramskaya Lyudmila Viktorovna — junior researcher of chemotherapeutical department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

## Оформление ссылки для цитирования статьи:

Каприн А.Д., Хомяков В.М., Соболев Д.Д., Болотина Л.В., Рябов А.Б., Хороненко В.Э., Соболева М.М., Крамская Л.В. Опыт комбинированного лечения больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка с использованием методики гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2(4):17-27 DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-17-27

Kaprin A.D., Khomyakov V.M., Sobolev D.D., Bolotina L.V., Ryabov A.B., Khoronenko V.E., Soboleva M.M., Kramskaya L.V. Our experience of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2(4):17-27. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-17-27

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.  
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest