

*М. Ю. Ревтович*

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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

*В статье проанализированы результаты проспективного рандомизированного исследования, в котором было проведено лечение 154 пациентов резектабельным раком желудка (РЖ) IIB-IIIС стадий (III-IV тип по Borrmann), у 76 из них была проведена интраоперационная перфузионная термохимиотерапия (ИПТХТ). Отмечено, что комбинация радикальной операции и ИПТХТ в прогностически неблагоприятной когорте пациентов сопровождается: снижением частоты случаев прогрессирования ( $p = 0,009$ ), метакронной перитонеальной диссеминации ( $p < 0,001$ ), 5-летней кумулятивной инцидентности канцероматоза с  $70,7 \pm 6,8$  % до  $23,6 \pm 5,2$  % ( $p < 0,001$ ), что создает предпосылки для увеличения 5-летней выживаемости (скорректированной – с  $27,0 \pm 6,7$  % до  $45,1 \pm 6,4$  % ( $p = 0,05$ ); свободной от прогрессирования – с  $16,3 \pm 5,5$  % до  $42,1 \pm 6,3$  % ( $p < 0,001$ ); свободной от диссеминации – с  $19,4 \pm 5,9$  % до  $45,2 \pm 6,3$  % ( $p = 0,001$ )).*

**Ключевые слова:** рак желудка, интраоперационная перфузионная термохимиотерапия, канцероматоз, кумулятивная инцидентность.

*M. Yu. Reutovich*

## EFFICACY OF PERFUSION THERMOCHEMOTHERAPY IN GASTRIC CANCER MANAGEMENT BASED ON RESULTS OF PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY

*The article analyses the results of a prospective randomized study of a cohort of 154 radically operated patients with stage IIB-IIIС gastric cancer (Borrmann type III-IV). 76 patients were administered intraoperative perfusion thermochemotherapy (HIPEC). It was noted that enhancing radical surgery procedure by complementing it with HIPEC in managing this prognostically unfavorable group of patients resulted in a decrease in the frequency of progression cases ( $p = 0.009$ ), metachronous peritoneal dissemination – ( $p < 0.001$ ), and 5-year cumulative carcinomatosis incidence –  $70.7 \pm 6.8$  % to  $23.6 \pm 5.2$  % ( $p < 0.001$ ) thereby building a groundwork for improving 5-year adjusted survival rate from  $27.0 \pm 6.7$  % to  $45.1 \pm 6.4$  % ( $p = 0.05$ ), progression-free survival – from  $16.3 \pm 5.5$  % to  $42.1 \pm 6.3$  % ( $p < 0.001$ ), and dissemination-free survival – from  $19.4 \pm 5.9$  % to  $45.2 \pm 6.3$  % ( $p = 0.001$ ).*

**Key words:** gastric cancer, intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemotherapy, carcinomatosis, cumulative incidence.

**М**етакронная перитонеальная диссеминация (ПД) – наиболее частый вариант прогрессирования рака желудка (РЖ) в отдаленные сроки после радикальной операции, а при диффузно-инфильтративной и язвенно-инфильтративной формах РЖ в сочетании с метастатическим поражением регионарного лимфоколлектора данный вариант прогрессирования РЖ является ско-

рее правилом нежели, чем исключением. Одним из методов предупреждения развития ПД является интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия, об успешном применении которой при РЖ было сообщено в работе Cunliffe W. J. и Sugarbaker P. H. (1989) [1]. Интраоперационная перфузионная термохимиотерапия (ИПТХТ) предполагает комплексное воздействие на непосред-

ственную причину развития ПД, а именно на свободные опухолевые клетки, и включает: а) канцероцидное действие цитостатиков, вводимых в полость брюшины; б) механическое удаление опухолевых клеток из брюшной полости, благодаря перфузии; в) потенцирование цитотоксического эффекта химиопрепаратов в условиях гипертермии [2]. На сегодняшний день отсутствует однозначная оценка необходимости её применения при РЖ [3, 4], что определяет актуальность проведения собственных исследований.

С целью оценки возможности снижения риска метастатической ПД при проведении ИПТХТ у радикально оперированных по поводу РЖ с высоким риском имплантационного метастатизирования проведено проспективное рандомизированное исследование.

**Материал и методы.** В период 2008–2015 гг. в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова проведено проспективное рандомизированное исследование, рандомизировано 154 пациента (в возрасте от 24 до 75 лет (мужчин 95, женщин 59)), радикально оперированных по поводу РЖ IIB–IIIC без перехода на пищевод, обязательным критерием включения в исследование было инвазия первичной опухолью серозной оболочки (pT4a-b) и наличие язвенно-инфильтративной и диффузно-инфильтративной форм роста опухоли (III-IV тип по Borrmann): 1) основная группа (76 пациентов – мужчин 50, женщин 26), пациентам которой проведено радикальное хирургическое лечение в сочетании с ИПТХТ; 2) контрольная (78 пациентов – мужчин 45, женщин 33) – только радикальное хирургическое лечение. Оценка отдаленных результатов лечения оказалась возможной у 123 пациентов по причине исключения пациентов, не соответствовавших критериям включения (нерадикально прооперированные – R1, макроскопическая форма роста I-II тип по Borrmann т. д.). В основную группу включено 68 пациентов (мужчин 44,

женщин 24, возраст  $56 \pm 8$  лет), в контрольную – 55 (мужчин 34, женщин 21, возраст  $56 \pm 9$  лет). ИПТХТ выполнялась после завершения формирования анастомозов и ушивания лапаротомной раны с помощью аппарата «Thermochem HT-1000» с использованием цисплатина  $50 \text{ мг/м}^2$  и доксорубицина  $50 \text{ мг/м}^2$  (продолжительность – 1 час, температура перитонеального перфузата –  $42^\circ\text{C}$ ) по ранее разработанному способу [5]. В качестве критериев оценки отдаленных результатов были приняты: скорректированная выживаемость (СВ) – в качестве события при расчете принимали факт смерти от причины, связанной с РЖ; выживаемость, свободная от прогрессирования (ВСП) – в качестве события при расчете принимали факт регистрации любого прогрессирования РЖ или летальный исход от основного заболевания; выживаемость, свободная от диссеминации (ВСД) – в качестве события при расчете принимали факт регистрации диссеминации опухоли по брюшине или летальный исход от основного заболевания. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени распространенности опухолевого процесса (таблица 1).

Частоты прогрессирования в группах анализировали с помощью точного критерия Фишера. 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. Для детального изучения вариантов прогрессирования РЖ использован анализ конкурирующих рисков, при котором оценена кумулятивная инцидентность (КИ) метастатической перитонеальной диссеминации и отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОЛГМ), то есть показатель характеризующий их

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Категория pTNM   | Основная группа, n = 68 (%) | Контрольная группа, n = 55 (%) | Уровень значимости (p) |
|--|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|
| pT   |                             |                                | 0,462                  |
| pT4a   | 55 (80,9)                   | 48 (87,3)                      |                        |
| pT4b   | 13 (19,1)                   | 7 (12,7)                       |                        |
| pN   |                             |                                | 0,756                  |
| pN0  | 23 (33,8)                   | 14 (25,5)                      |                        |
| pN1  | 8 (11,8)                    | 6 (10,9)                       |                        |
| pN2  | 15 (22,1)                   | 14 (25,5)                      |                        |
| pN3  | 22 (32,4)                   | 21 (38,2)                      |                        |
| Площадь инвазии серозной оболочки, см <sup>2</sup><br>медиана (min; max) | 24,5 (4; 168)               | 25 (2; 144)                    | 0,219                  |

накопление в динамике наблюдения. При сравнении КИ для различных групп использовался критерий Грея [6], для многофакторного анализа – модель Файна–Грея [7].

Для оценки влияния использованного варианта лечения и характеристик опухолевого процесса на выживаемость использовалась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса [8]. 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, если  $p < 0,05$ . Доверительные интервалы снижения относительного риска (ОР) рассчитывались на основе соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии. Статистический анализ данных выполнялся с использованием статистического пакета R v. 3.1.1 (GPL лицензия) с использованием пакетов *survival* [9] и *cmprsk* [10].

**Результаты и обсуждения.** Медиана наблюдения составила 85 мес. Признаки прогрессирования заболевания с развитием метастазной ПД отмечены у 55 пациентов (медиана 12 мес), с формированием ОЛГМ – у 23 пациентов (медиана 12,7 мес). Проведение комплексного лечения сопровождалось: 1) уменьшением количества случаев прогрессирования РЖ с 76,3 % (42 из 55 пациентов) до 52,9 % (36 из 66 пациентов) ( $p = 0,009$ ); 2) снижением частоты метастазной ПД с 70,9 % (39 из 55 пациентов) до 23,5 % (16 из 68 пациентов) –  $p < 0,001$ ; 3) уменьшением 5-летней КИ метастазной ПД с  $70,7 \pm 6,8$  % до  $23,6 \pm 5,2$  % ( $p < 0,001$ ). Для КИ ОЛГМ, наоборот, было отмечено увеличение КИ после комплексного лечения – с  $3,9 \pm 2,7$  % до  $26,6 \pm 5,4$  % ( $p = 0,005$ ).

Анализ функции выживаемости продемонстрировал преимущество использования комплексного подхода к лечению РЖ (таблица 2).

Для оценки влияния на прогноз РЖ проведенного комплексного лечения с применением ИПТХТ проведен регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. В модель в качестве ковариат помимо проведенного комплексного лечения были включены

общеизвестные факторы неблагоприятного прогноза РЖ, за исключением использованных в качестве критериев включения в исследование: а) макроскопическая форма роста – III-IV тип по Borrmann; б) инвазия опухолью серозной оболочки желудка или переход опухоли на соседние структуры – pT4a-b; в) лимфодиссекции D2 (таблица 3).

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

| Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом                             | Результаты регрессионного анализа |                  |        |
|--|-----------------------------------|------------------|--------|
|  | $\beta$                           | ОР (95 % ДИ)     | $p$    |
| pN1–2 против pN0   | 0,88                              | 2,4<br>(1,3–4,6) | 0,008  |
| pN3 против pN0   | 1,51                              | 4,5<br>(2,4–8,6) | <0,001 |
| Гастрэктомия+комбинированная гастрэктомия против Субтотальная резекция желудка | 0,63                              | 1,9<br>(1,1–3,1) | 0,013  |
| Хирургическое лечение против Комплексное лечение с ИПТХТ                       | 0,67                              | 2,0<br>(1,3–3,0) | 0,003  |

Оценка ОР прогрессирования РЖ после радикального лечения позволила установить, что риск прогрессирования РЖ после радикального хирургического лечения увеличивается:

1) при наличии метастазов в регионарном лимфоколлекторе, при этом с увеличением их количества с pN1–2 до pN3 происходит возрастание риска прогрессирования с 2,4 до 4,5 раз в сравнении с пациентами с pN0;

2) наличии распространенного опухолевого процесса, требующего выполнения гастрэктомии (в стандартном или комбинированном варианте) в сравнении со случаями, при которых достаточно выполнения дистальной резекции желудка;

3) отсутствии комплексного лечения, включающего комбинацию радикальной операции и ИПТХТ.

Для определения факторов риска именно метастазной ПД в когорте радикально оперированных пациентов проведен многофакторный анализ

Таблица 2. Показатели 5-летней выживаемости в группах сравнения

| Выживаемость                                | 5-летняя выживаемость, % $\pm$ SE |                | $p$    |
|---|-----------------------------------|----------------|--------|
|   | основная                          | контрольная    |        |
| Скорректированная выживаемость              | 45,1 $\pm$ 6,4                    | 27,0 $\pm$ 6,7 | 0,05   |
| Выживаемость, свободная от прогрессирования | 42,1 $\pm$ 6,3                    | 16,3 $\pm$ 5,5 | <0,001 |
| Выживаемость, свободная от диссеминации     | 45,2 $\pm$ 6,3                    | 19,4 $\pm$ 5,9 | 0,001  |

Таблица 4. Оценка относительного риска прогрессирования с развитием перитонеальной диссеминации при конкурирующих рисках

| Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом          | Результаты регрессионного анализа (окончательная модель) |                   |        |
|---|--|-------------------|--------|
|   | $\beta$  | ОР (95 % ДИ)      | $p$    |
| pN1–2 против pN0  | 0,48   | 1,6<br>(0,75–3,5) | 0,216  |
| pN3 против pN0  | 1,08   | 3,0<br>(1,4–6,1)  | 0,004  |
| Хирургическое лечение против<br>Комплексное лечение с ИПТХТ | 1,61   | 5,0<br>(2,8–9,0)  | <0,001 |

с использованием модели конкурирующих рисков Файна-Грея (таблица 4).

Установлено, что риск метастатической ПД увеличивается при: а) массивном метастатическом поражении регионарного лимфоколлектора – pN3; б) при отсутствии комбинации ИПТХТ с радикальной операцией. Последнее подчеркивает важность комплексного подхода к лечению местнораспространенного РЖ с высоким риском имплантационного метастазирования.

Несмотря на отсутствие единого мнения в отношении целесообразности использования ИПТХТ при резектабельном РЖ, результаты данного исследования продемонстрировали, что включение в лечебную программу резектабельного РЖ ИПТХТ является целесообразным, поскольку позволяет существенно улучшить отдаленные результаты лечения у пациентов прогностически неблагоприятной для развития канцероматоза группы. Подтверждением этому являются уменьшение общего количества случаев прогрессирования РЖ ( $p = 0,009$ ), снижение частоты ( $p < 0,001$ ) и КИ канцероматоза ( $p < 0,001$ ), наряду с увеличением ряда показателей выживаемости (СВ, ВСП, ВСД).

Результаты данного исследования согласуются с данными ряда зарубежных авторов, продемонстрировавших увеличение показателей выживаемости после применения адъювантной ИПТХТ при лечении РЖ [11–13]. В то же время ряд исследователей отметили недостаточную эффективность комплексного подхода, включающего ИПТХТ, в случае массивного метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN3) [14, 15]. Последнее может рассматриваться в качестве инициального момента системного прогрессирования РЖ, когда интраперитонеальная химиотерапия в любом её варианте не может оказать влияния на отдаленные результаты лечения из-за локального характера воздействия в пре-

делах полости брюшины благодаря наличию гемато-перитонеального барьера [14]. В связи с этим у пациентов, страдающих РЖ с высоким риском имплантационного метастазирования, при наличии массивного метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN3) рациональным представляется применение комбинации ИПТХТ и системной полихимиотерапией [16].

### Выводы

1. Применение адъювантной перфузионной термохимиотерапии при раке желудка с высоким риском имплантационного метастазирования позволяет снизить частоту случаев прогрессирования ( $p = 0,009$ ), метастатической перитонеальной диссеминации ( $p < 0,001$ ), а также 5-летнюю кумулятивную инцидентность канцероматоза с  $70,7 \pm 6,8 \%$  до  $23,6 \pm 5,2 \%$  ( $p < 0,001$ ).

2. Комбинация радикальной операции и ИПТХТ позволяет статистически значимо улучшить отдаленные результаты лечения рака желудка IIВ–IIIC стадий в сравнении с радикальным хирургическим лечением, в частности увеличить показатели 5-летней выживаемости: СВ с  $27,0 \pm 6,7 \%$  до  $45,1 \pm 6,4 \%$  ( $p = 0,05$ ); ВСП с  $16,3 \pm 5,5 \%$  до  $42,1 \pm 6,3 \%$  ( $p < 0,001$ ); ВСД с  $19,4 \pm 5,9 \%$  до  $45,2 \pm 6,3 \%$  ( $p = 0,001$ ).

### Литературы

1. Cunliffe, W. J. Gastrointestinal malignancy: rational for adjuvant therapy using early intraoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) / W. J. Cunliffe, P. H. Sugarbaker // *Brit. J. Surg.* – 1989. – Vol. 76. – P. 1082–1090.
2. Glehen, O. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia / O. Glehen, F. Mohamed, F. N. Gilly // *Lancet Oncol.* – 2004. – № 5. – P. 219–228. – doi:10.1016/S1470-2045(04)01425-1
3. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: Randomized controlled study / T. Fujimura, Y. Yonemura, K. Muraoka [et al.] // *World J. Surg.* – 1994. – Vol. 18. – P. 150–155.
4. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: Final results of a randomized controlled study / Y. Yonemura, de X. Aretxabala, T. Fujimura [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol. 48. – P. 1776–1782.
5. Reutovich, M. Yu. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients / M. Yu. Reutovich, O. V. Krasko, O. G. Sukonko // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 45(12). – P. 2405–2411.
6. Gray, R. J. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk // *Ann. Statistics.* – 1988. – Vol. 16. – P. 1141–1154.
7. Fine, J. P., Gray R. J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1999. – Vol. 94. – P. 496–509.

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

9. 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: 21.01.2021.

10. Gray, B. (2014). cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks. R package version 2.2-7. – Mode of access: <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>. – Date of access: 18.08.2017.

11. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials [Electronic resource] / J. Sun, Y. Song, Zh. Wang [et al.] // BMC Cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 526. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3551633/pdf/1471-2407-12-526.pdf>. – Date of access: 25.10.2015.

12. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D. H. Mi, Zh. Li, K. H. Yang [et al.] // Int. J. Hyperthermia. – 2013. – Vol. 29. – P. 156–167.

13. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer / T. D. Yan, D. Black, P. H. Sugarbaker [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14. – P. 2702–2713.

14. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials / F. Coccolini, E. Cotte, O. Glehen [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2014. – Vol. 40. – P. 12–26.

15. Kim, J.-I. A controlled clinical trial of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP) / J.-I. Kim, H.-S. Bae // Gastric Cancer. – 2001. – Vol. 4. – P. 27–33.

16. Reutovich, M. Y. Efficacy of Adjuvant Systemic Chemotherapy Combined with Radical Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Gastric Cancer Treatment / M. Y. Reutovich, O. V. Krasko, O. G. Sukonko // Indian J. Surg. Oncol. – 2020. – Vol. 11. – P. 337–343.

## References

1. Cunliffe, W. J. Gastrointestinal malignancy: rational for adjuvant therapy using early intraoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) / W. J. Cunliffe, P. H. Sugarbaker // Brit. J. Surg. – 1989. – Vol. 76. – P. 1082–1090.

2. Glehen, O. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia / O. Glehen, F. Mohamed, F. N. Gilly // Lancet Oncol. – 2004. – № 5. – P. 219–228. – doi: 10.1016/S1470-2045(04)01425-1

3. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: Randomized controlled study / T. Fujimura, Y. Yonemura, K. Muraoka [et al.] // World J. Surg. – 1994. – Vol. 18. – P. 150–155.

4. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: Final results of a randomized controlled study / Y. Yonemura, de X. Aretxabala, T. Fujimura [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2001. – Vol. 48. – P. 1776–1782.

5. Reutovich, M. Yu. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients / M. Yu. Reutovich, O. V. Krasko, O. G. Sukonko // Eur. J. Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 45(12). – P. 2405–2411.

6. Gray, R. J. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk // Ann. Statistics. – 1988. – Vol. 16. – P. 1141–1154.

7. Fine, J. P., Gray R. J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk // J. Am. Stat. Assoc. – 1999. – Vol. 94. – P. 496–509.

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

9. 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: 21.01.2021.

10. Gray, B. (2014). cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks. R package version 2.2-7. – Mode of access: <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>. – Date of access: 18.08.2017.

11. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials [Electronic resource] / J. Sun, Y. Song, Zh. Wang [et al.] // BMC Cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 526. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3551633/pdf/1471-2407-12-526.pdf>. – Date of access: 25.10.2015.

12. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D. H. Mi, Zh. Li, K. H. Yang [et al.] // Int. J. Hyperthermia. – 2013. – Vol. 29. – P. 156–167.

13. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer / T. D. Yan, D. Black, P. H. Sugarbaker [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14. – P. 2702–2713.

14. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials / F. Coccolini, E. Cotte, O. Glehen [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2014. – Vol. 40. – P. 12–26.

15. Kim, J.-I. A controlled clinical trial of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP) / J.-I. Kim, H.-S. Bae // Gastric Cancer. – 2001. – Vol. 4. – P. 27–33.

16. Reutovich, M. Y. Efficacy of adjuvant systemic chemotherapy combined with radical surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer treatment / M. Y. Reutovich, O. V. Krasko, O. G. Sukonko // Indian J. Surg. Oncol. – 2020. – Vol. 11. – P. 337–343.

Поступила 10.03.2021 г.