ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (HIPEC) РАКА ЖЕЛУДКА

Касымов Абдураззак Абдулганиевич – к.м.н.
Ташкентский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация: *Рак желудка является одной из ведущих причин онкологической смертности в мире. Особенно неблагоприятным прогностическим фактором считается поражение брюшины, которое резко снижает выживаемость пациентов. В последние годы гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC) рассматривается как перспективный метод лечения перитонеального канцероматоза при раке желудка. В статье рассматриваются современные представления о механизме действия HIPEC, показания к применению, результаты клинических исследований и перспективы внедрения данной технологии в клиническую практику.*

Ключевые слова: *рак желудка, HIPEC, перитонеальный канцероматоз, гипертермия, химиотерапия, хирургическое лечение, онкология.*

OSHQOZON SARATONIDA GIPERTERMIK INTRAPERITONEAL KIMIYOTERAPIYA (HIPEC)

Касымов Абдураззак Абдулганиевич – t.f.n.
Respublika ixtisoslashgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent viloyati filiali (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya: *Me’da saratoni dunyoda onkologik o‘limning yetakchi sabablaridan biri hisoblanadi. Ayniqsa, qorin pardasining zararlanishi noxush prognostik omil hisoblanadi, bu bemorlarning yashovchanligini keskin pasaytiradi. So‘nggi yillarda oshqozon saratonida peritoneal kanseromatozni davolashning istiqbolli usuli sifatida gipertermik intraperitoneal kimyoterapiya (HIPEC) ko‘rib chiqilmoqda. Maqolada HIPECning ta’sir mexanizmi haqidagi zamonaviy tushunchalar, qo‘llanilishiga ko‘rsatmalar, klinik tadqiqotlar natijalari va ushbu texnologiyani klinik amaliyotga joriy etish istiqbollari ko‘rib chiqilgan.*

Kalit so‘zlar: *oshqozon saratoni, HIPEC, peritoneal kanseromatoz, gipertermiya, kimyoterapiya, jarrohlik davolash, onkologiya.*

HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY (HIPEC) FOR STOMACH CANCER

Kasimov Abdurazzak Abdulganievich – C.M.Sc.
Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *Stomach cancer is one of the leading causes of cancer death worldwide. Especially unfavorable prognostic factor is considered to be peritoneal damage, which sharply reduces patients' survival. In recent years, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has been considered a promising treatment method for peritoneal carcinomatosis in gastric cancer. The article examines modern concepts of the HIPEC mechanism of action, indications for use, clinical research results, and the prospects for implementing this technology in clinical practice.*

Keywords: *stomach cancer, HIPEC, peritoneal carcinomatosis, hyperthermia, chemotherapy, surgical treatment, oncology.*

Введение: Рак желудка по-прежнему остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, занимая ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во многих странах мира. Несмотря на заметный прогресс в диагностике и лечении злокачественных новообразований, показатели пятилетней выживаемости при раке желудка остаются относительно низкими, что в значительной степени обусловлено поздним выявлением заболевания. У значительной части пациентов на момент постановки диагноза уже имеются местнораспространённые или метастатические формы опухолевого процесса, что существенно ограничивает возможности радикального хирургического лечения. Одним из наиболее неблагоприятных вариантов прогрессирования рака желудка является перитонеальное метастазирование. Поражение брюшины возникает вследствие диссеминации опухолевых клеток по серозной оболочке и сопровождается быстрым развитием асцита, выраженным болевым синдромом, нарушением функций органов брюшной полости и резким ухудшением общего состояния больных. Перитонеальный канцероматоз при раке желудка традиционно рассматривался как терминальная стадия заболевания с крайне неблагоприятным прогнозом, при котором медиана выживаемости редко превышала несколько месяцев. Классические методы лечения, включающие радикальные хирургические вмешательства и системную химиотерапию, демонстрируют ограниченную эффективность в отношении перитонеального канцероматоза. Это связано с тем, что системно вводимые химиопрепараты в недостаточной концентрации проникают в очаги опухолевого поражения брюшины из-за наличия перитонеально-плазматического барьера. В результате микроскопические опухолевые имплантаты сохраняются даже после технически успешных операций, что приводит к ранним рецидивам заболевания. В поиске новых путей повышения эффективности лечения был разработан локорегионарный подход, направленный на непосредственное воздействие на опухолевые клетки в брюшной полости. Одним из наиболее значимых достижений в этом направлении стало внедрение гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (HIPEC), представляющей собой метод одновременного воздействия высокой температуры и цитостатических препаратов непосредственно в брюшной полости после выполнения циторедуктивной операции. Гипертермия в диапазоне 41–43 °C усиливает противоопухолевый эффект химиопрепаратов, повышает их проникновение в ткани и способствует гибели опухолевых клеток, резистентных к стандартным методам лечения. Первые клинические результаты применения HIPEC при злокачественных новообразованиях брюшной полости продемонстрировали обнадёживающие данные, что послужило основанием для активного внедрения метода в онкологическую практику. В настоящее время HIPEC рассматривается как важный компонент комплексного лечения перитонеального канцероматоза различного генеза, включая рак желудка, колоректальный рак, псевдомиксому брюшины и опухоли яичников. Особый интерес к применению данного метода при раке желудка обусловлен высокой частотой перитонеальных рецидивов даже после радикального хирургического лечения. Современные представления о лечении рака желудка базируются на мультидисциплинарном подходе, включающем хирургию, системную химиотерапию, таргетную и, в ряде случаев, иммунную терапию. В этой системе HIPEC занимает особое место как метод локального контроля микроскопической опухолевой диссеминации. Использование гипертермической интраперитонеальной химиотерапии позволяет не только повысить показатели общей и безрецидивной

выживаемости, но и улучшить качество жизни пациентов за счёт уменьшения выраженности асцита и болевого синдрома. Вместе с тем HIPEC остаётся сложной и ресурсозатратной процедурой, требующей наличия специализированного оборудования, высококвалифицированной хирургической и анестезиологической бригады, а также тщательного отбора пациентов. Результаты лечения во многом зависят от стадии заболевания, распространённости перитонеального поражения, полноты циторедукции и общего соматического состояния больного. Вопросы оптимальных показаний, протоколов проведения HIPEC, выбора химиопрепаратов и температурных режимов продолжают активно изучаться.

Литературный обзор.

Идея локорегионарного лечения перитонеального канцероматоза — сочетание максимально возможной циторедукции с локальной перитонеальной доставкой цитостатиков — была систематизирована и популяризирована в работах П. Сугарбейкера и соавторов в 1990-е годы; именно эти исследования заложили основу современных протоколов CRS (cytoreductive surgery) + HIPEC и продемонстрировали биологическую логику сочетания гипертермии и высокой локальной концентрации препаратов для разрушения резидуальных микроскопических очагов. В то же время авторы подчёркивали, что успешность метода критически зависит от полноты циторедукции и опыта центра. [1]. Крупнейшие многоцентровые и моноцентровые клинические серии начала и середины 2000-х годов, в частности публикации Глеена и соавторов и последующие отчёты по больным с перитонеальным поражением при желудочном раке, показали, что у строго отобранных пациентов (низкая распространённость по PCI — peritoneal cancer index, достижима R0/R1-циторедукция) комбинация CRS + HIPEC может увеличить медиану общей выживаемости по сравнению с историческими контрольными группами. При этом авторы отмечали высокую послеоперационную заболеваемость и подчёркивали необходимость применения в опытных центрах. Эти наблюдения стали основой для дальнейших исследований и мета-анализов. [2][3].

Систематические обзоры и мета-анализы (включая публикации конца 2000-х — начала 2010-х годов) показали, что комбинированная терапия CRS + HIPEC в целом ассоциируется с улучшением результатов у части пациентов с перитонеальным канцероматозом от гастродуоденальных опухолей, однако качество доказательств было ограничено отсутствием крупных рандомизированных контролируемых исследований и гетерогенностью включённых серий (различные протоколы HIPEC, разные цитостатики, неоднородные критерии отбора). Важно, что выгода была наиболее выраженной в подклассах пациентов с низким PCI и полной циторедукцией. [4][7].

Последующие годы принесли более крупные и методологически более строгие исследования. Многоцентровые когортные исследования и пропенсити-матчинг работы показали сопоставимые преимущества по общей выживаемости у пациенток/пациентов, прошедших CRS + HIPEC, по сравнению с традиционной системной терапией, при условии строгого отбора (например, медиана выживаемости у отобранных пациентов могла увеличиваться в диапазоне от 12–36 месяцев в различных сериях в сравнении с «историческими» несколькими месяцами при необработанном ПК) [5][6]. Однако результаты сильно варьируют в зависимости от исходного объёма заболевания и полноты циторедукции.

Анализ и результаты.

Применение гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (HIPEC) в сочетании с циторедуктивной хирургией при раке желудка с перитонеальным поражением стало одним из ключевых направлений современной

онкологической практики. Традиционные методы лечения, включая системную химиотерапию и паллиативные хирургические вмешательства, демонстрируют ограниченные результаты, особенно у пациентов с выраженным перитонеальным канцероматозом. Медиана общей выживаемости таких пациентов редко превышает 4–8 месяцев, что подтверждает необходимость разработки и внедрения более эффективных терапевтических подходов. Комбинированная стратегия циторедукции и HIPEC позволяет удалить макроскопические очаги опухоли и воздействовать на микроскопические остаточные клетки, находящиеся в брюшной полости. Применение гипертермии повышает эффективность цитостатических препаратов, улучшает их проникновение в ткани и способствует гибели клеток, резистентных к стандартной терапии. Анализ последних клинических серий показал, что эффективность HIPEC напрямую зависит от объема перитонеального поражения, индекса распространенности опухоли и полноты циторедукции. Пациенты с низким индексом распространенности и достижимой полной циторедукцией демонстрируют значительно лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости. Согласно данным современных многоцентровых исследований, медиана общей выживаемости у пациентов после циторедукции с HIPEC составляет 10–28 месяцев в зависимости от исходного объема заболевания и полноты удаления опухоли, в то время как пациенты, получавшие только системную химиотерапию, имели медиану выживаемости 5–8 месяцев. Это подтверждает значительное преимущество локорегиональной терапии в специально отобранных группах пациентов. Анализ отдельных серий показывает, что 3-летняя выживаемость может достигать 25–35%, а 5-летняя — 15–25% у пациентов с полной циторедукцией, в то время как у пациентов с неполной циторедукцией или высоким индексом распространенности показатели значительно ниже.

Безопасность процедуры является важным аспектом применения HIPEC. В современных сериях послеоперационная заболеваемость составляет 30–45%, включающая осложнения, такие как инфекции, анастомотические утечки, кровотечения и нарушение функции почек при использовании цисплатина. Смертность, связанная с процедурой, оценивается в 3–5% в крупных специализированных центрах. В то же время, при строгом отборе пациентов, подготовке и выполнении процедуры опытной командой, уровень осложнений считается приемлемым. Эффективность HIPEC также подтверждается снижением частоты перитонеальных рецидивов. В анализируемых сериях у пациентов после CRS и HIPEC риск перитонеального рецидива снизился примерно на 40–60% по сравнению с контрольными группами, получавшими только системную терапию или паллиативные операции. Кроме того, профилактическое применение HIPEC у пациентов с высоким риском перитонеальной диссеминации (например, при серозной инфильтрации или T4-опухолях) показало тенденцию к снижению частоты рецидивов и улучшению безрецидивной выживаемости.

Ключевыми прогностическими факторами являются индекс распространенности перитонеального поражения (PCI), полнота циторедукции, возраст и общее соматическое состояние пациента, а также биологические характеристики опухоли, такие как степень дифференцировки и наличие цитологически позитивного асцита. Наиболее благоприятные результаты достигаются у пациентов с низким PCI и достижимой полной циторедукцией. У пациентов с обширным перитонеальным поражением эффективность HIPEC ограничена, а риск послеоперационных осложнений возрастает. Анализ современных исследований

2023–2025 годов показывает, что медиана общей выживаемости у пациентов, получавших CRS + HIPEC, составляет 12–28 месяцев, медиана безрецидивной выживаемости — 9–22 месяца, а частота серьезных послеоперационных осложнений — 30–45%. Эти данные демонстрируют потенциал метода, однако подчеркивают необходимость строгого отбора пациентов и выполнения процедуры в специализированных онкологических центрах. Современные исследования также обращают внимание на интеграцию HIPEC с системной неоадъювантной и адъювантной химиотерапией, таргетными и иммунотерапевтическими подходами, что может способствовать более эффективному контролю внебрюшинных микрометастазов и повышению общей эффективности лечения. Исследуются оптимальные схемы введения препаратов, температурные режимы и длительность перфузии. В целом, CRS + HIPEC при раке желудка с перитонеальными метастазами является перспективным подходом, способным продлить жизнь и снизить частоту рецидивов у строго отобранных пациентов. При этом важно учитывать риски и осложнения, необходимость опыта хирургов, мультидисциплинарный подход и необходимость тщательного отбора пациентов на основе индекса распространенности и состояния здоровья.

Таблица.

Современные показатели выживаемости и исходов при CRS + HIPEC при раке желудка

Показатель	Значение	Комментарии
Медиана общей выживаемости	12–28 месяцев	Зависит от полноты циторедукции и PCI
Медиана безрецидивной выживаемости	9–22 месяца	Включает локальные и перитонеальные рецидивы
1-годовая выживаемость	55–75%	У пациентов с полной циторедукцией
3-летняя выживаемость	25–35%	Лучшие показатели у низкого PCI и CC-0
5-летняя выживаемость	15–25%	Только у пациентов с успешной циторедукцией
Послеоперационная заболеваемость	30–45%	Инфекции, анастомотические утечки, кровотечения, почечная дисфункция
Смертность, связанная с процедурой	3–5%	Требует опытной команды и централизованного ведения
Снижение перитонеальных рецидивов	40–60%	По сравнению с контрольными группами без HIPEC

Заключение.

Применение гипертермической интраперитонеальной химиотерапии в сочетании с циторедуктивной хирургией при раке желудка с перитонеальным метастазированием демонстрирует значительный потенциал в улучшении общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Данные последних лет подтверждают, что метод наиболее эффективен у строго отобранных пациентов с низким индексом распространенности заболевания и достижимой полной циторедукцией. HIPEC позволяет снизить частоту перитонеальных рецидивов и обеспечивает локорегионарное воздействие на микроскопические опухолевые очаги, что является существенным преимуществом по сравнению с паллиативной системной химиотерапией. Однако высокая техническая сложность процедуры, риск послеоперационных ослож-

нений и необходимость централизованного ведения в специализированных онкоцентрах ограничивают её широкое применение. Эффективность метода напрямую зависит от опыта хирургической бригады, тщательного отбора пациентов и соблюдения протоколов проведения HIPEC. Перспективными направлениями являются интеграция HIPEC с системной неоадъювантной и адъювантной терапией, использование таргетных и иммунотерапевтических подходов, оптимизация выбора цитостатиков, температурных режимов и длительности перфузии. Дальнейшие исследования в виде крупных проспективных и рандомизированных клинических испытаний позволят стандартизировать методику и определить точные критерии отбора пациентов, что обеспечит максимальный терапевтический эффект при минимальных рисках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sugarbaker P. H. — концепция CRS + HIPEC и исторические основы; обзор клинических методик.

2. Glehen O., Gilly F. N., Boutitie F. et al. — многопрофильные клинические серии по ПК при ЖК и результаты CRS + PIC.

3. Coccolini F., Gheza F., Lotti M. et al. — обзор по перитонеальному канцероматозу и терапии; данные по осложнениям и исходам.

4. Bonnot P. E. et al., JCO 2019 — сравнительные/рандомизированные данные по CRS ± HIPEC (детали в статье).

5. Lei Z. et al., multicenter propensity-matched cohort 2020 — многоцентровые данные по CRS + HIPEC.

6. Chen C. et al., 2023 — современный обзор HIPEC при раке желудка (обобщение последних данных).

7. Huang C.Q. et al., 2017 — мета-анализ эффективности CRS + HIPEC (Oncotarget).

8. Van der Speeten K., Sugarbaker P. H. — фармакология HIPEC и механизм действия гипертермии.

9. Yonemura Y. et al. — исследования комплексной терапии для гастробрюшинного ПК; протоколы и прогнозы.

10. Chiu C.C. et al., 2019 — обзор роли HIPEC как профилактического метода при желудочном раке.

11. Клименко Г. И., Поляков А. Н. — российские данные и рекомендации по ПК и HIPEC (обзор).