

Для цитирования: *Хомяков В.М., Рябов А.Б., Колобаев И.В., Болотина Л.В., Уткина А.Б., Соболев Д.Д., Кузнецова О.С., Каприн А.Д.* Внутрив брюшная аэрозольная химиотерапия под давлением в сочетании с системной химиотерапией – новый подход в лечении больных раком желудка с перитонеальным карциноматозом. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(4): 49–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-49-58.

For citation: *Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Kolobaev I.V., Bolotina L.V., Utkina A.B., Sobolev D.D., Kuznetsova O.S., Kaprin A.D.* Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy combined with system chemotherapy – a new approach to treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(4): 49–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-49-58.

ВНУТРИБРЮШНАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С СИСТЕМНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ – НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАРЦИНОМАТОЗОМ

**В.М. Хомяков, А.Б. Рябов, И.В. Колобаев, Л.В. Болотина, А.Б. Уткина,
Д.Д. Соболев, О.С. Кузнецова, А.Д. Каприн**

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
Россия, 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3. E-mail: abuk90@bk.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить непосредственные и отдалённые результаты применения внутрив брюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) у больных с перитонеальным карциноматозом при раке желудка. **Материал и методы.** На первом этапе, согласно протоколу исследования, пациентам выполняли стадирующую лапароскопию, в ходе которой определяли распространённость перитонеального карциноматоза по шкале PCI с обязательной множественной биопсией брюшины и последующим гистологическим исследованием измененных участков брюшины. Лечение начинали с 4 курсов системной химиотерапии по схеме XELOX или FOLFOX. В дальнейшем больным в условиях торакоабдоминального отделения осуществляли сеансы ВАХД препаратами цисплатин и доксорубицин с интервалом 6–8 нед. Между сеансами пациенты продолжали получать системную химиотерапию по прежней схеме. Каждый сеанс ВАХД включал лапароскопию, повторную биопсию и оценку PCI. **Результаты.** У 102 (80,3 %) больных был первичный рак желудка с ПК, у 25 (19,7 %) – перитонеальный рецидив. PCI<10 баллов зафиксирован у 60 (47,2 %), PCI 10–18 – у 33 (26 %), PCI>18 – у 34 (26,7 %). Диффузный тип рака желудка выявлен у 114 больных (89,7 %), кишечный тип – у 6 (4,7 %), смешанный тип – у 7 (5,5 %). С 2013 г. 127 больным проведено 310 процедур ВАХД. Тяжелых осложнений и летальности не отмечено. Лечебный патоморфоз был оценен у 72 больных. У 40 (55,6 %) больных отмечен выраженный патоморфоз (PRGS 2) и у 10 (13,9%) – полный патоморфоз (PRGS 1). Выживаемость оценена у 63 % (n=80), получивших более 1 сеанса ВАХД. Медиана выживаемости составила 16,0 мес, 1-годичная выживаемость – 77,9 %. **Заключение.** Новый подход к лечению больных раком желудка с перитонеальным карциноматозом, сочетающий системную химиотерапию и внутрив брюшную аэрозольную химиотерапию под давлением, зарекомендовал себя как относительно простой и безопасный метод, позволяющий добиться увеличения общей выживаемости у пациентов с диссеминированным раком желудка.

Ключевые слова: рак желудка, перитонеальный карциноматоз, внутрив брюшная аэрозольная химиотерапия под давлением.

PRESSURIZED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY COMBINED WITH SYSTEM CHEMOTHERAPY – A NEW APPROACH TO TREATMENT OF GASTRIC CANCER PATIENTS WITH PERITONAL CARCINOMATOSIS

**V.M. Khomyakov, A.B. Ryabov, I.V. Kolobaev, L.V. Bolotina, A.B. Utkina,
D.D. Sobolev, O.S. Kuznetsova, A.D. Kaprin**

P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russia
3, 2-nd Botkinskiy Proezd, Moscow-125284, Russia. E-mail: abuk90@bk.ru

Abstract

The aim of the study was to analyze the immediate and long-term outcomes of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis (PC). **Material and methods.** The treatment protocol included diagnostic laparoscopy with PCI score assessment and peritoneal biopsy and 4 courses of systemic chemotherapy with XELOX or FOLFOX followed by PIPAC with cisplatin and doxorubicin at 6–8 week intervals. Between the PIPAC cycles patients received systemic chemotherapy according to previous regimen. Each PIPAC procedure included laparoscopy, evaluation of Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) and peritoneal biopsies. **Results.** 102 (80.3 %) patients had primary gastric cancer with PC and 25 (19.7 %) had peritoneal recurrence of gastric cancer. PCI<10 points was found in 60 (47.2%) patients, PCI 10–18 in 33 (26 %) patients and PCI>18 in 34 (26.7 %) patients. Diffuse type of cancer was diagnosed in 114 patients (89.7 %), intestinal type in 6 (4.7 %) patients and the mixed type in 7 (5.5 %) patients. 127 patients underwent 310 PIPAC procedures. No severe complications and were observed. Pathological response (PRGC score) was evaluated in 72 patients. Partial pathological response (PRGS 2) was achieved in 40 (55.6 %) cases and complete pathological response (PRGS 1) – in 10 (13.9 %). Survival was evaluated in 63 % (n=80) patients who received more than one PIPAC. The median survival was 16.0 months and one year survival rate was 77.9 %. **Conclusion.** A new approach to the treatment of gastric cancer with PC combining systemic chemotherapy and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy is a simple and save method allowing improvement of survival of patients with peritoneal dissemination of gastric cancer.

Key words: gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy.

Введение

Несмотря на неуклонное снижение заболеваемости за последние полвека, рак желудка (РЖ) по итогам 2018 г. занимает 6-е место (6,0 %) в структуре онкологической заболеваемости и 3-е место – среди причин смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации [1]. Одним из основных путей метастазирования при раке желудка остается перитонеальный карциноматоз (ПК) [2]. Более чем у 50 % пациентов, погибших в результате прогрессирования рака желудка, обнаруживают перитонеальный карциноматоз [3, 4]. Среди факторов, способствующих развитию перитонеального карциноматоза, наибольшее значение имеют массивная инвазия серозной оболочки желудка, наличие свободных опухолевых клеток в брюшной полости, регионарное лимфогенное метастазирование, а также диффузный тип первичной опухоли [5, 6].

В настоящий момент наличие перитонеального карциноматоза у больного раком желудка зачастую расценивается как терминальная стадия заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни без специального лечения от 3 до 5 мес [7, 8]. В

РФ преимущественным видом симптоматической терапии пациентам с диссеминированным раком желудка является выполнение повторных лапароскопических операций с целью эвакуации асцитической жидкости. Основным методом специального лечения при РЖ с ПК, согласно существующим клиническим рекомендациям, является системная химиотерапия на основе фторпиримидинов, препаратов платины и таксанов. Однако даже применение современных схем системного лечения не позволяет преодолеть медиану выживаемости 7–9 мес, поскольку эффективность системного лечения при перитонеальном карциноматозе ниже, чем при других формах метастазирования РЖ, особенно при перстневидноклеточном раке желудка [9, 10]. Между тем у 10–40 % пациентов с раком желудка ПК является единственным проявлением генерализации опухолевого процесса [11, 12].

Согласно современным исследованиям, одним из наиболее эффективных методов лечения ограниченного перитонеального карциноматоза является методика гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии (ГИВХ), которая в сочетании с хирургической циторедукцией

позволила достоверно увеличить показатели выживаемости больных с перитонеальным карциноматозом по сравнению с консервативной терапией при псевдомиксому брюшины, колоректальном раке, раке яичников. Однако использование ГИВХ при лечении диссеминированного рака желудка не принесло ожидаемых результатов [12, 13]. Так, систематический обзор 10 исследований, опубликованный в 2011 г., показал, что медиана выживаемости больных РЖ с ПК для всей группы составила 7,9 мес и 15 мес – в случае полной циторедукции (CC-0), причем 5-летняя выживаемость (13 %) была зафиксирована лишь в 2 из 10 исследований [14].

Собственный опыт МНИОИ им. П.А. Герцена также продемонстрировал ограниченную эффективность гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии у больных с диссеминированным раком желудка. Медиана продолжительности жизни при карциноматозе с $PCI > 7$ составила лишь 5,5 мес [2]. Опубликованные в последние годы исследования, включая работу МНИОИ им. П.А. Герцена, показали, что при раке желудка ГИВХ наиболее эффективна в профилактическом режиме у больных с высоким риском развития перитонеального карциноматоза, но без визуальных признаков поражения брюшины. Тем не менее допускается применение ГИВХ у больных диссеминированным раком желудка в комбинации с системной химиотерапией при ограниченном карциноматозе (PCI ниже 7 баллов) в случае ответа на системную химиотерапию – так называемая конверсионная хирургия [15, 16].

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных методов лечения перитонеального карциноматоза является внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД). Впервые данная процедура была осуществлена в 2011 г., в Мюнстерском университете (Германия) [17]. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность применения цитостатиков в виде терапевтического аэрозоля в условиях длительного пневмоперитонеума по сравнению с другими способами внутрибрюшного лекарственного воздействия. Как показали доклинические исследования, в ходе аэрозольного введения достигаются более глубокое проникновение цитостатика в опухолевую ткань, а также более гомогенное распределение по брюшной полости по сравнению с обычным внутрибрюшным введением или ГИВХ [18–20]. Первые работы, посвященные применению ВАХД, продемонстрировали обнадеживающие результаты. Так, у 25 % больных наблюдался полный патоморфологический ответ на проведенное лечение, еще у 34 % имелись частичный ответ либо стабилизация опухолевого процесса [21]. Немаловажным фактом является то, что для проведения ВАХД используются низкие дозы цитостатиков (в среднем 10 % от обычной

дозы), следствием чего является практически полное отсутствие системной токсичности.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ стал первым учреждением в нашей стране, освоившим методику внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при диссеминированном раке желудка в 2013 г. В институте был разработан протокол проспективного клинического исследования 2-й фазы, посвященный применению ВАХД у больных раком желудка с ПК, согласно которому проводят повторные сеансы ВАХД с препаратами цисплатин (7,5 мг/м²) и доксорубин (1,5 мг/м²) в сочетании с системной химиотерапией. По состоянию на март 2019 г. в условиях торакоабдоминального отделения МНИОИ проведено 310 процедур ВАХД у 127 больных раком желудка с ПК.

Целью исследования явилось изучение непосредственных и отдаленных результатов применения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением у больных с перитонеальным карциноматозом при раке желудка.

Материал и методы

Согласно разработанному протоколу, на первом этапе проводили стадирующую лапароскопию, в ходе которой определяли распространенность перитонеального карциноматоза по шкале PCI с обязательной множественной биопсией брюшины и последующим гистологическим исследованием измененных участков брюшины. Лечение начинали с 4 курсов системной химиотерапии по схеме XELOX или FOLFOX. В дальнейшем больным в условиях торакоабдоминального отделения осуществляли сеансы ВАХД препаратами цисплатин и доксорубин с интервалом 6–8 нед. Между сеансами пациент продолжал получать системную химиотерапию по прежней схеме.

При наличии отрицательной динамики на фоне проводимого лечения (нарастания индекса PCI на 50 % и более, увеличения темпов накопления асцита, появления новых отдаленных гематогенных или лимфогенных метастазов, а также резкого ухудшения общего состояния) пациент выбывал из исследования – лечебный протокол 1 (рис. 1). Если больной обратился к нам уже в процессе проведения ПХТ, то сеанс ВАХД проводили сразу же во время первой лапароскопии, а режим системной химиотерапии выбирали индивидуально – лечебный протокол 2 (рис. 2). С 2018 г. в комбинации с ВАХД наряду со схемами XELOX/FOLFOX начато применение более современных режимов с включением таксанов у относительно молодых сохраненных пациентов с диффузным типом РЖ (25 из 127 больных).

После завершения первых 4 курсов системной химиотерапии, а также перед каждым сеансом ВАХД пациентам проводили комплексное обследование (общий и биохимический анализы крови,

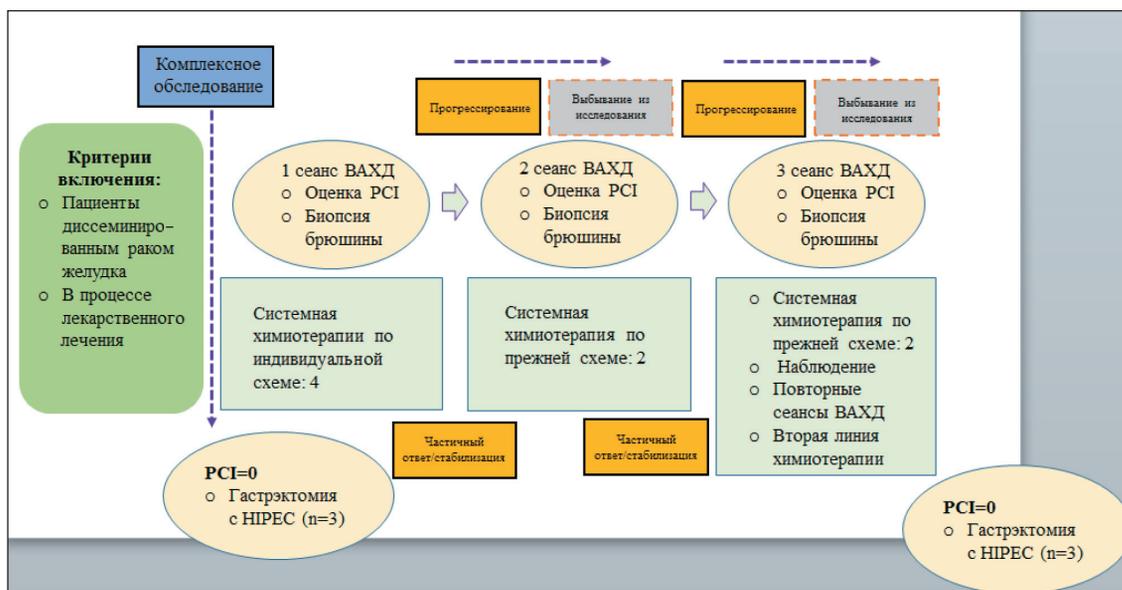


Рис. 1. Лечебный протокол 1 (схема)
Fig. 1. Treatment protocol 1 (scheme)

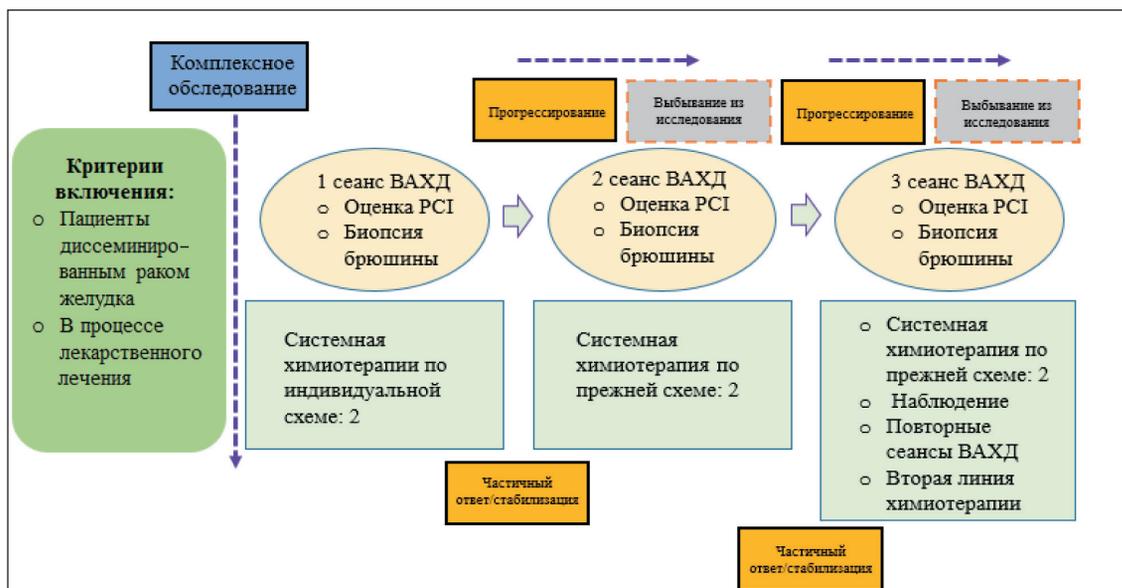


Рис. 2. Лечебный протокол 2 (схема)
Fig. 2. Treatment protocol 2 (scheme)

коагулограмма, общий анализ мочи, маркерный статус, ЭГДС, КТ органов грудной и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, шейно-надключичных зон). У пациенток с подозрением на метастатическое поражение яичников сеанс ВАХД дополняли лапароскопической двухсторонней аднексэктомией.

Методика внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением: в условиях карбоксиперитонеума 12 мм рт. ст. в брюшную полость устанавливается два 11-мм троакара, выполняется видеоревизия брюшной полости с подсчетом индекса PCI, множественная биопсия очагов карциноматоза (не менее 3–4 фрагментов). Далее эвакуируется асцит с замером объема жидкости, через один из троакаров вводится форсунка-распылитель,

которую подключают к ангиоинжектору высокого давления. Осуществляется распыление растворов химиопрепаратов: цисплатин в дозе 7,5 мг/м² в 150 мл 0,9 % NaCl, доксорубицин 1,5 мг/м² в 50 мл 0,9 % NaCl. Терапевтический аэрозоль выдерживается в течение 30 мин на фоне постоянного карбоксиперитонеума 12 мм рт. ст. По окончании времени экспозиции производится эвакуация остатков аэрозоля посредством централизованной системы сброса медицинских газов. Описание метода ВАХД подробно представлено на страницах журналов «Онкология. Журнал имени П.А. Герцена» и «Фарматека» [22].

Для оценки эффекта ВАХД используют следующие клинические и морфологические показатели: динамика индекса PCI, темпы накопления асцита,

степень лечебного патоморфоза (PRGS) по данным повторной биопсии. Признаками неэффективности проводимого лечения являются: нарастание индекса PCI на 25 % и более, нарастание объема асцита на 25 % и более, увеличение размеров первичной опухоли, регионарных лимфоузлов, а также появление экстраперитонеальных очагов метастазирования (системное прогрессирование). Безопасность оценивали на основании стандартных лабораторных и клинических тестов.

В процессе наблюдения за больными оценивали общую выживаемость и медиану выживаемости. Расчет выживаемости проводили от даты выявления перитонеального карциноматоза по методу Kaplan – Meier. Для сравнительной оценки эффективности метода использовали группу исторического контроля, в которую вошли 59 больных раком желудка с карциноматозом брюшины, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в аналогичный период времени, которым проводили только системную химиотерапию по различным схемам без применения ВАХД.

Результаты и обсуждения

На момент подготовки публикации в торакоабдоминальном хирургическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением проведена 127 больным раком желудка. Средний возраст составил 54 года (22–78 лет). В исследование включено 48 (37,8 %) мужчин и 79 (62,2 %) женщин. В 102 (80,3 %) случаях был диагностирован синхронный перитонеальный карциноматоз, в 25 (19,7 %) – отмечен рецидив РЖ в виде ПК после ранее проведенного комбинированного лечения. Значение индекса PCI варьировало от 3 до 36 баллов. В зависимости от распространенности ПК пациенты были разделены на 3 группы: PCI менее 10 баллов – 60 (47,2 %) больных, PCI от 10 до 18 баллов – 33 (26 %) больных, 18 баллов и более – 34 (26,7 %) пациента. Диффузный тип РЖ являлся преобладающей гистологической формой – 114 (89,7 %) больных, кишечный тип был диагностирован у 6 (4,7 %) больных, смешанный – у 7 (5,5 %).

До начала проведения ВАХД лекарственная терапия в силу различных причин не была проведена 5 больным. В соответствии с протоколом 4 курса химиотерапии по схеме XELOX/FOLFOX получили 64 пациента, остальные 58 – прочие схемы лекарственного лечения (DCF, FLOT и т. д.). Всего за период с августа 2013 г. по январь 2019 г. 127 больным проведено 310 процедур ВАХД (таблица). Основной причиной, по которой был проведен только 1 сеанс ВАХД (47 больных), явилось прогрессирование опухолевого процесса (39 больных, 82,9 %) с появлением экстраперитонеальных метастазов и нарастанием карциноматоза либо выраженным ухудшением общего состояния. Из них 8 пациентов ожидают второй сеанс. Асцит

Таблица/Table

Общая характеристика 127 пациентов General characteristics of 127 patients

Характеристика/Characteristics	Значение/Value
Пол (М/Ж)/Sex (M/F)	48 (37,8 %)/79 (62,2 %)
Средний возраст, годы (мин-макс)/Mean age, years (min-max)	54 (22–78)
Гистология (Lauren)/Histology (Lauren Classification)	
Диффузный/Diffuse/Signet ring	114 (89,7 %)
Интестинальный/Intestinal	6 (4,7 %)
Смешанный/Mixed	7 (5,5 %)
Перитонеальный раковый индекс (PCI), (средний мин-макс)/ Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI), (mean min-max)	
<10	60 (47,2 %)
10–18	33 (26 %)
>18	34 (26,7 %)
Перитонеальный карциноматоз/Peritoneal metastasis	
Синхронный/Synchronous	102 (80,3 %)
Метахронный/Metachronous	25 (19,7 %)
Предшествующая химиотерапия/Previous chemotherapy	
По схеме XELOX/FOLFOX/Regimen XEOX/FOLFOX	64 (50,4 %)
Прочие схемы/Other regimens	63 (49,6 %)
Количество сеансов ВАХД/PIRAC sessions, n	
1	47 (37 %)
2	21 (16,5 %)
3	33 (26 %)
4	15 (11,8 %)
5	6 (4,7 %)
6	4 (3,1 %)
8	1 (0,7 %)

был выявлен у 32 (40 %) больных. Метастатическое поражение яичников зарегистрировано у 30 (37,9 %) из 79 женщин, включенных в исследование. При этом тубовариоэктомия выполнена 26 (86,7 %) больным, в том числе симультанно с сеансом ВАХД: у 10 (38,5 %) – до включения в протокол клинического исследования, у 16 (61,5 %) пациенток – на этапах лечения.

Нежелательные явления регистрировались согласно принятым критериям побочных эффектов (CTCAE 4.0). При оценке безопасности было зафиксировано 43 (13,8 %) случая развития нежелательных явлений на 310 процедур. Тяжелых осложнений и летальности не было. Самым частым нежелательным явлением в 1-е сут после операции была боль в местах установки троакара – 28 (65,1 %), купируемая приемом анальгетиков. У 8 (18,6 %) больных отмечена послеоперационная тошнота без позывов на рвоту. В 2 (4,6 %) случаях была десерозирована тонкая кишка при установке троакаров, что потребовало наложения серозно-мышечных швов. В 1 наблюдении при биопсии

диафрагмы возникла перфорация с развитием карбокситорака, что потребовало дренирования плевральной полости (СТСАЕ 3). Подкожная эмфизема в месте введения иглы Вереща зафиксирована у 2 больных, и грыжа в области установки троакара в 1-м наблюдении. Средний срок нахождения в стационаре составил 3 дня.

Лечебный патоморфоз (ЛП) по данным повторной биопсии был выявлен у 72 больных, получивших более 1 сеанса ВАХД. Оценка ЛП производилась с помощью международной шкалы лечебного патоморфоза в брюшине – PRGS (Peritoneal Regression Grading Score). Лишь у 4 (5,6 %) больных в повторных биоптатах брюшины было зафиксировано отсутствие лечебного патоморфоза (PRGS 4), у 18 (25 %) пациентов выявлены слабо выраженные признаки лечебного патоморфоза (PRGS 3), у 40 (55,6 %) был отмечен выраженный лечебный патоморфоз (PRGS 2), у 10 (13,9 %) – полный морфологический ответ в виде фиброзной ткани без элементов опухоли (PRGS 1). Случаи полного ответа подтверждали иммуногистохимическим исследованием на панцитокератин.

Также дана оценка динамике PCI на втором сеансе ВАХД. Для исключения влияния субъективного фактора был введен допуск, при котором изменения индекса в пределах $\pm 25\%$ от исходного расценивали как стабилизацию. Соответственно, нарастание PCI более чем на 25 % характеризовали как прогрессирование. Таким образом, у 15 (18,7 %) больных уровень индекса диссеминации стал ниже исходного, у 42 (52,5 %) отмечена стабилизация, у 23 (28,7 %) зафиксирована отрицательная динамика. Следует отметить, что изменение индекса PCI не всегда коррелировало с лечебным патоморфозом, наблюдались случаи нарастания PCI на фоне выраженного лечебного патоморфоза в биоптатах брюшины и наоборот. В большинстве наблюдений полного и частичного ответа очаги карциноматоза не исчезают полностью, а замещаются фиброзной тканью.

Поскольку 37 % больных выбыло после первого сеанса ВАХД, оценена выживаемость 63 % больных ($n=80$), получивших более 1 сеанса ВАХД. Медиана выживаемости составила 16,0 мес, 1-годовая выживаемость – 77,9 % (рис. 3), что достоверно выше аналогичных показателей в группе исторического контроля – 7 мес и 28,8 % соответственно (рис. 4).

Также нами произведена оценка выживаемости больных в зависимости от основных прогностических факторов: начального уровня PCI и ответа на системную химиотерапию. Для оценки выживаемости в зависимости от уровня перитонеального карциноматоза больные были условно разделены на три группы с низким (<10), средним (10–18) и высоким (>18) значением PCI. Медиана выживаемости в указанных группах составила 16,0; 12,3

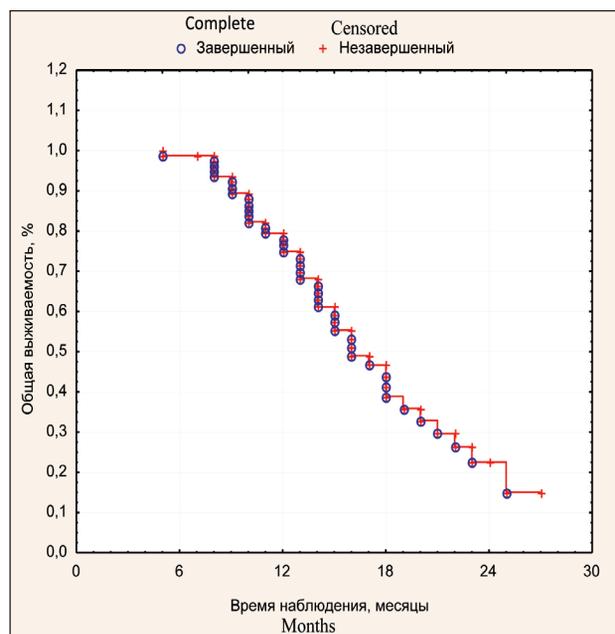


Рис. 3. Общая выживаемость больных
Fig. 3. Overall survival of patients

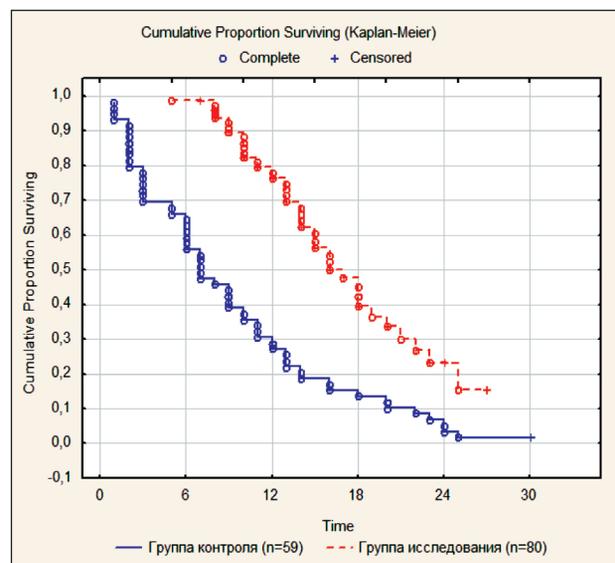


Рис. 4. Общая выживаемость больных по сравнению с группой исторического контроля
Fig. 4. Overall survival of patients compared to the historical control group

и 12,0 мес, 1-годовая выживаемость – 80,5 %, 50,0 % и 49,4 % соответственно (рис. 5). Таким образом, максимальный эффект от применения метода был зафиксирован в группе больных с низким значением PCI.

Еще одним важнейшим фактором прогноза являлся ответ на системную химиотерапию, поскольку у большинства больных первичная опухоль не была удалена и эффективность системной лекарственной терапии определяла контроль над первичной опухолью и экстраперитонеальными

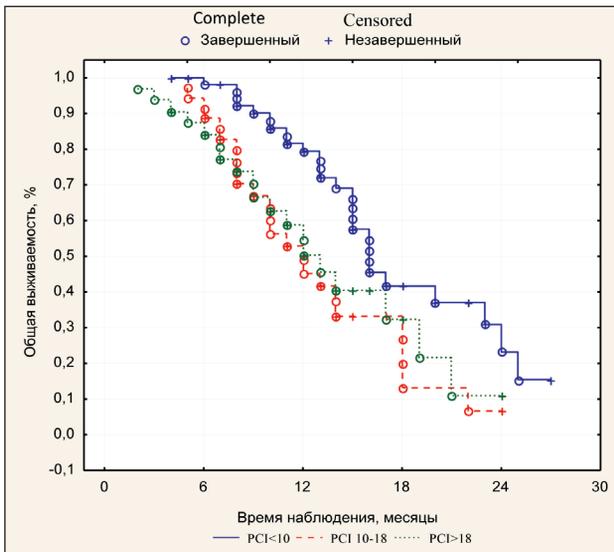


Рис. 5. Общая выживаемость больных в зависимости от исходного значения PCI

Fig. 5. Overall survival of patients with respect to initial PCI value

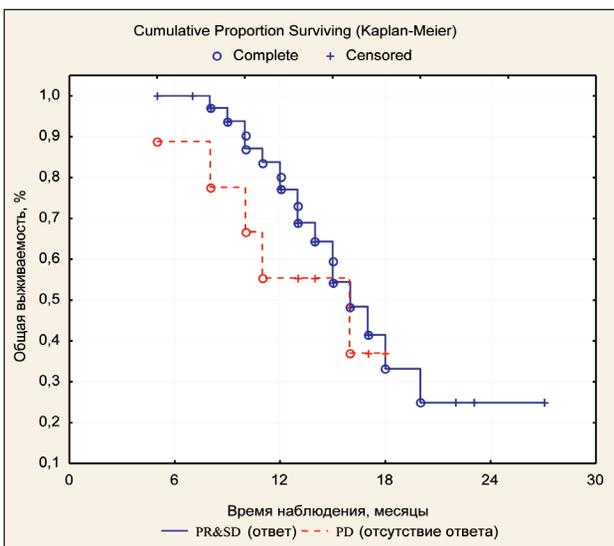


Рис. 6. Общая выживаемость больных в зависимости от ответа на системную химиотерапию

Fig. 6. The overall survival of patients depending on the response to systemic chemotherapy

очагами болезни (метастатические лимфоузлы и т. п.). Медиана выживаемости больных, ответивших на системную химиотерапию в виде частичного регресса или стабилизации, была достоверно выше и составила 15,6 мес против 11,3 мес у больных с прогрессированием. Одногодичная выживаемость – 71,9 % и 47,3 % соответственно (рис. 6). У 5 больных проведение сочетанной ВАХД и системной химиотерапии привело к снижению индекса PCI до 0–2, что позволило выполнить циторедуктивную операцию в сочетании с ГИВХ.

Обсуждение

Перитонеальный карциноматоз является наиболее частой формой прогрессирования при раке желудка. Частота ПК среди первичных больных раком желудка, по данным различных авторов, варьирует от 14 до 43 % [21]. Перитонеальная диссеминация при раке желудка является фактором крайне неблагоприятного прогноза, медиана выживаемости не превышает 3–6 мес.

Стандартным методом лечения больных с карциноматозом брюшины является системная химиотерапия, однако ее эффективность крайне ограничена, что обусловлено наличием гемато-перитонеального барьера, а также особенностями патофизиологии пораженной брюшины, что не позволяет добиться высокой концентрации химиопрепаратов в перитонеальных очагах. Внутривнутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением – новый метод лечения больных с ПК, преимуществом которого является более гомогенное распределение химиопрепаратов в брюшной полости и лучшее проникновение в ткани брюшины по сравнению с обычным внутривнутрибрюшинным введением раствора цитостатиков [23]. У больных раком желудка с распространенным ПК, ожидаемая продолжительность жизни которых ограничена месяцами, ВАХД является доступным, малоинвазивным методом паллиативного лечения, который редко сопровождается тяжелыми осложнениями. Основные риски связаны с лапароскопическим доступом, а не с сеансом ВАХД. Несомненным достоинством метода является тщательный и объективный мониторинг состояния брюшины и достигнутого эффекта, поскольку каждая процедура представляет собой повторную диагностическую лапароскопию, включая морфологическое подтверждение [23]. Впервые метод был использован в Германии в качестве терапии отчаяния на фоне прогрессирования после двух и более линий системной химиотерапии. В настоящее время о применении ВАХД при раке желудка сообщили несколько европейских центров, однако число наблюдений не превышает 20–30 [24].

МНИОИ им. П.А. Герцена обладает крупнейшим в мире опытом в лечении первичного диссеминированного рака желудка с ПК с использованием технологии ВАХД. Разработанный нами клинический протокол предполагает применение ВАХД в комбинации с системной химиотерапией у больных первичным и рецидивным раком желудка с распространенным карциноматозом брюшины в качестве первой линии терапии, что было впервые осуществлено в мировой практике. Наше исследование показывает, что сочетание ВАХД с системной химиотерапией у больных раком желудка с перитонеальным карциноматозом позволяет увеличить медиану выживаемости больных до 16 мес.

Наилучшие показатели выживаемости отмечены в группе больных, ответивших на системную химиотерапию, а также с уровнем PCI менее 10. Оценка ответа на системную химиотерапию, предшествующую первому сеансу ВАХД, является важным критерием отбора больных для дальнейшего лечения. Очевидно, что при первичном РЖ с ПК проведение сочетанной внутрибрюшной и системной химиотерапии не предполагает удаление первичного очага, а это значит, что контроль за первичной опухолью и экстраперитонеальным распространением в значительной степени зависит от эффективности системного компонента. Таким образом, проведение ВАХД в случае явного прогрессирования заболевания на фоне системной химиотерапии оправдано только с симптоматической целью (снижение темпов накопления асцита).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. М.: 2016: 4–11. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017. Moscow: 2016: 411. (in Russian)].
- Каприн А.Д., Соболев Д.Д., Хомяков В.М., Болотина Л.В., Рябов А.Б., Хороненко В.Э., Шеметова М.М., Крамская Л.В., Колобаев И.В., Иванов А.В., Уткина А.Б. Опыт лечения местнораспространенного рака желудка (Cyt+) с применением гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015; (1): 67–70. [Kaprin A.D., Sobolev D.D., Khomiakov V.M., Bolotina L.V., Riabov A.B., Khoronenko V.E., Shemetova M.M., Kramskaya L.V., Kolobaev I.V., Ivanov A.V., Utkina A.B. Experience with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer (Cyt+). P.A. Herzen Journal of Oncology. 2015; (1): 67–70. (in Russian)].
- Nashimoto A., Akazawa K., Isobe Y., Miyashiro I., Katai H., Kodera Y., Tsujitani S., Seto Y., Furukawa H., Oda I., Ono H., Tanabe S., Kaminishi M. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. Gastric Cancer. 2013 Jan; 16(1): 1–27. doi: 10.1007/s10120-012-0163-4.
- Степанов И.В., Паеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014; (5): 45–53. [Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G. Peritoneal carcinomatosis. Siberian Journal of Oncology. 2014; (5): 45–53. (in Russian)].
- Roviello F., Marrelli D., de Manzoni G., Morgagni P., Di Leo A., Saragani L., De Stefano A.; Italian Research Group for Gastric Cancer. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. Br J Surg. 2003 Sep; 90(9): 1113–9. doi: 10.1002/bjs.4164.
- Thomassen I., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., Luyer M.D., Bosscha K., Nienhuijs S.W., Lemmens V.E., de Hingh I.H. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. Int J Cancer. 2014 Feb 1; 134(3): 622–8. doi: 10.1002/ijc.28373.
- Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O., Beaujard A.C., Rivoire M., Baulieux J., Fontaudard 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 Jan 15; 88(2): 358–63. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cncl16>3.0.co;2-o.
- Kuramoto M., Shimada S., Ikeshima S., Matsuo A., Yagi Y., Matsuda M., Yonemura Y., Baba H. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. Ann Surg. 2009 Aug; 250(2): 242–6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b0c80e.
- Бесова Н.С., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В., Малихова О.А., Проценко С.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019; 9(3s2): 308–323. [Besova N.S., Bolotina L.V., Kalinin A.E., Kononets P.V., Malikhova O.A., Protsenko S.A. Practical recommendations for the treatment of gastric cancer. Malignant tumors. Practical recommendations of RUSSCO. 2019 9 (3s2): 308–323. (in Russian)].
- Rivera F., Vega-Villegas M.E., López-Brea M.F. Chemotherapy of advanced gastric cancer. Cancer Treat Rev. 2007 Jun; 33(4): 315–24. doi: 10.1016/j.ctrv.2007.01.004.

Заклучение

Таким образом, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением представляет собой простой, малоинвазивный и безопасный для пациентов и персонала метод паллиативного лечения больных раком желудка с распространенным перитонеальным карциноматозом. Метод комбинированного лекарственного воздействия (системного и внутрибрюшного) не сопровождается повышением системной токсичности и хорошо переносится большинством пациентов. Результаты проведенного исследования продемонстрировали увеличение медианы выживаемости больных диссеминированным раком желудка по сравнению с группой исторического контроля. Наибольший эффект зафиксирован в группе больных с PCI ниже 10, которые не прогрессировали на фоне системной лекарственной терапии.

- Mori T., Fujiwara Y., Sugita Y., Azama T., Ishii T., Taniguchi K., Yamazaki K., Takiguchi S., Yasuda T., Yano M., Monden M. Application of molecular diagnosis for detection of peritoneal micrometastasis and evaluation of preoperative chemotherapy in advanced gastric carcinoma. Ann Surg Oncol. 2004 Jan; 11(1): 14–20. doi: 10.1007/BF02524340.
- Elias D., Gilly F., Bouitief F., Quenet F., Bereder J.M., Mansvelt B., Lorimier G., Dubè P., Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol. 2010 Jan 1; 28(1): 63–8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285.
- Hanker L.C., Loibl S., Burchard N., Pfisterer J., Meier W., Pujade-Lauraine E., Ray-Coquard I., Sehouli J., Harter P., du Bois A.; AGO and GINECO study group. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol. 2012 Oct; 23(10): 2605–12. doi: 10.1093/annonc/mds203.
- 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. [Kaprin A.D., Khomyakov V.M., Sobolev D.D., Bolotina L.V., Ryabov A.B., Khoronenko V.E., Soboлева M.M., Kramskaya L.V. Our experience of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. Research and Practical Medicine Journal. 2015; 2(4): 17–27. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2015-4.
- Gill R.S., Al-Adra D.P., Nagendran J., Campbell S., Shi X., Haase E., Schiller D. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. J Surg Oncol. 2011 Nov 1; 104(6): 6928. doi: 10.1002/jso.22017.
- Chia C.S., You B., Decullier E., Vaudoyer D., Lorimier G., Aboud K., Bereder J.M., Arvieux C., Boschetti G., Glehen O.; BIG RENAPE Group. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? Ann Surg Oncol. 2016 Jun; 23(6): 1971–9. doi: 10.1245/s10434-015-5081-3.
- Solass W., Kerb R., Mürdter T., Giger-Pabst U., Strumberg D., Tempfer C., Zieren J., Schwab M., Reymond M.A. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. Ann Surg Oncol. 2014 Feb; 21(2): 553–9. doi: 10.1245/s10434-013-3213-1.
- Reymond M.A., Hu B., Garcia A., Reck T., Köckerling F., Hess J., Morel P. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvasopressor. Surg Endosc. 2000 Jan; 14(1): 515. doi: 10.1007/s004649900010.
- Solass W., Hetzel A., Nadiradze G., Sagynaliev E., Reymond M.A. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. Surg Endosc. 2012 Jul; 26(7): 1849–55. doi: 10.1007/s00464-012-2148-0.
- Eveno C., Haidara A., Ali I., Pimpie C., Mirshahi M., Pocard M. Experimental pharmacokinetics evaluation of chemotherapy delivery by PIPAC for colon cancer: first evidence for efficacy. Pleura Peritoneum. 2017 Jun 1; 2(2): 103–109. doi: 10.1515/pp-2017-0015.

21. Nadiradze G., Giger-Pabst U., Zieren J., Strumberg D., Solass W., Reymond M.A. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIAC) with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis. *J Gastrointest Surg.* 2016 Feb; 20(2): 367–73. doi: 10.1007/s11605-015-2995-9.

22. Каприн А.Д., Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., Иванов А.В., Уткина А.Б., Волченко Н.Н. Внутривнутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) в сочетании с системной химиотерапией у больных раком желудка с перитонеальной диссеминацией. *Фарматека.* 2016; 330(17): 59–65. [Kaprin A.D., Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Bolotina L.V., Ivanov A.V., Utkina A.B., Volchenko N.N.

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIAC) in combination with systemic chemotherapy for stomach cancer patients with peritoneal dissemination. *Pharmateca.* 2016; 330(17): 59–65. (in Russian)].

23. Jacquet P., Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 359–74. doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23.

24. Alberto M., Brandl A., Garg P.K., Gül-Klein S., Dahlmann M., Stein U., Rau B. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy and its effect on gastric-cancer-derived peritoneal metastases: an overview. *Clin Exp Metastasis.* 2019 Feb; 36(1): 1–14. doi: 10.1007/s10585-019-09955-4.

Поступила/Received 05.08.2019
Принята в печать/Accepted 13.04.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хомяков Владимир Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением отдела торакоабдоминальной онкохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4081-7701.

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9810-5315.

Колобаев Илья Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2787-5414.

Уткина Анна Борисовна, врач-онколог, младший научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Соболев Дмитрий Дмитриевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Кузнецова Ольга Сергеевна, врач-патоморфолог, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Хомяков Владимир Михайлович: концепция работы, написание статьи, финальная редакция текста.

Рябов Андрей Борисович: руководитель исследования, финальная редакция текста.

Колобаев Илья Владимирович: анализ материала, написание статьи.

Болотина Лариса Владимировна: соруководитель исследования, финальная редакция текста.

Уткина Анна Борисовна: набор и анализ материала, подготовка текста к публикации, написание статьи.

Соболев Дмитрий Дмитриевич: подготовка текста к публикации, написание статьи.

Кузнецова Ольга Сергеевна: анализ патоморфологических аспектов работы.

Каприн Андрей Дмитриевич: руководитель научного направления, финальная редакция текста.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir M. Khomiakov, MD, PhD, Head of Thoracoabdominal Surgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia).

Andrey B. Ryabov, MD, DSc, Head of the Department of Thoracoabdominal Oncology, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia).

Ilya V. Kolobaev, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracoabdominal Surgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia).

Larisa V. Bolotina, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia).

Anna B. Utkina, MD, PhD, Researcher, Thoracoabdominal Surgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia).

Dmitriy D. Sobolev, MD, PhD, Researcher, Thoracoabdominal Surgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia).

Olga S. Kuznetsova, MD, Pathologist, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia).

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Vladimir M. Khomiakov: study conception, writing the article, final editing of the text.

Andrey B. Ryabov: research leader, final editing of the text.

Ilya V. Kolobaev: data analysis, writing the article.

Larisa V. Bolotina: co-director, final editing of the text.

Anna B. Utkina: data analysis, prepare text for publication, writing the article.

Dmitriy D. Sobolev: prepare text for publication, writing the article.

Olga S. Kuznetsova: data analysis.

Andrey D. Kaprin: scientific direction, final editing of the text.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.