

Цитирование: Титов К. С., Кузьменко А. А., Багателья Э. А., Греков Д. Н., Якомаскин В. Н., Петросян Т. В. Современные возможности комбинированного лечения пациентов раком желудка с перитонеальным канцероматозом. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (4)

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ

К. С. Титов^{1,2}, А. А. Кузьменко¹, Э. А. Багателья^{1,3}, Д. Н. Греков^{1,3}, В. Н. Якомаскин¹, Т. В. Петросян¹

¹. ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия

². ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

У пациентов с местнораспространенным раком желудка имеется высокий риск перитонеальной диссеминации. Неблагоприятный прогноз после хирургического лечения у таких больных в значительной степени связан с нераспознанными свободными опухолевыми клетками в брюшной полости на этапе предоперационного обследования. Для подтверждения или исключения перитонеального канцероматоза и более точного стадирования требуется проведение диагностической лапароскопии с перитонеальными смывами для цитологического и иммуноцитохимического исследования. Дискуссионной остается тактика лечения пациентов с морфологически подтвержденным перитонеальным микроканцероматозом.

Международные онкологические ассоциации, такие как NCCN, ESMO и AJCC, приравнивают наличие свободных опухолевых клеток в брюшной полости при раке желудка к отдаленным метастазам (M1) и рекомендуют таким пациентам проведение химиотерапии. Анализ мировой литературы показывает, что даже полный регресс перитонеальных микрометастазов при проведении только лекарственной терапии не обеспечивает хорошие результаты выживаемости, и такие пациенты, несомненно, требуют комбинированного лечебного подхода.

Некоторые авторы сообщают об опыте успешного комбинированного лечения пациентов с перитонеальным микроканцероматозом при раке желудка, однако выборка в существующих исследованиях крайне мала для определения наиболее эффективной схемы лечения у данных больных.

Таким образом, вопрос выбора оптимальной тактики лечения для больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом на сегодняшний день остаётся открытым.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, свободные опухолевые клетки, микроканцероматоз, комбинированное лечение

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка в структуре онкологической заболеваемости занимает 6 место (1,09 млн случаев) и 4 место в структуре смертности (769 тыс. случаев). По данным глобального канцер-регистра на 2020 год в мире выявлено 1080103 новых случаев рака желудка, и 768793 пациентов умерли от этого заболевания [1]. В России в 2020 г. зарегистрировано 32063 новых случаев рака желудка и 26411 случаев смерти [2].

У больных раком желудка с инвазией опухоли в серозную оболочку, с выходом за ее пределы и с метастазами в регионарные лимфатические лимфоузлы риск перитонеальной диссеминациикратно выше, чем у пациентов без указанных неблагоприятных факторов. При поражении опухолью серозной оболочки желудка, свободные

опухолевые клетки обнаруживаются в брюшной полости (перитонеальный микрокарциноматоз) у 20–70% больных, что является предиктором развития перитонеального макроканцероматоза [3–4]. Перитонеальная диссеминация является наиболее распространенным путем метастазирования рака желудка и наблюдается в 14% случаев [5].

Неблагоприятный прогноз после хирургического лечения у больных раком желудка в значительной степени связан с не выявленными перед операцией свободными опухолевыми клетками брюшной полости. Для подтверждения отдаленных метастазов в органы брюшной полости, малого таза и перитонеального канцероматоза, а также более точного стадирования рака желудка, перед планированием противоопухолевого лечения требуется проведение диагностической лапароскопии с биопсией подозрительных на метастазы очагов или, при их отсутствии, выполнение

перитонеальных смывов с их цитологическим и иммуно-цитохимическим исследованием [4].

Микроканцероматоз брюшины при раке желудка можно определить только при цитологическом (дополненным ИЦХ) исследовании перитонеальных смывов. Наличие опухолевых клеток только в перитонеальных смывах (при отсутствии визуально определяемых опухолевых изменений на брюшине) обычно обозначают термином $Cyt +$. Микрокарциноматоз необходимо выявлять еще до появления клинических признаков, что имеет большое значение для выбора адекватной тактики лечения [5]. Проведение диагностической лапароскопии забором перитонеальных смывов рекомендуется перед планируемым хирургическим лечением у пациентов с раком желудка при стадии cT2N0M0 или cT любое N + M0.

МЕХАНИЗМЫ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Пациенты с местно-распространенным раком желудка, с неблагоприятными гистологическими типами (диффузный тип и/или перстневидно-клеточный) имеют более высокий риск перитонеального метастазирования [5].

Развитие канцероматоза брюшины представляет собой многоступенчатый опухолевый процесс, который включает в себя отделение клеток рака от первичной опухоли желудка, их выживание в брюшной полости и прикрепление к мезотелиальным клеткам брюшины с инвазией через базальную мембрану, ростом и неоангиогенезом. Однако не все свободные опухолевые клетки проникают в брюшину с развитием очагов канцероматоза. Большинство опухолевых клеток погибает даже после успешного прикрепления к брюшине из-за перитонеально-плазматического барьера. Также, защитным механизмом против адгезии экзогенных клеток обладает мезотелий — внутренний слой брюшины [6].

На сегодняшний день есть ряд статей, в которых выявлены предикторы высокого риска развития перитонеальной диссеминации рака желудка [7]. К ним относят: гистологический тип опухоли (недифференцированные и низкодифференцированные формы), повышение в плазме крови уровня онкомаркеров РЭА, СА19-9, а также тромбоцитоз и лимфопения [7].

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ МИКРОКАНЦЕРОМАТОЗОМ

На сегодняшний день не существует установленного единого стандарта лечения пациентов данной категории. NCCN [41], ESMO [42], AJCC [43] и другие онкологические общества мира приравнивают перитонеальный микроканцероматоз к отдаленным метастазам рака желудка и рекомендуют проведение только химиотерапии.

Тактика лечения больных раком желудка с цитологически подтвержденным перитонеальным микроканцероматозом является предметом дискуссий, и следует отме-

тить, что общая 2-годичная выживаемость больных раком желудка с положительными перитонеальными смывами, по ряду авторов, составляет от 15% до 47% [8–10]. Однако, учитывая объективный ответ первичной опухоли (полный или частичный эффект), полную регрессию микрометастазов в брюшной полости и низкую выживаемость при проведении системной химиотерапии, становится очевидным, что проведение только системной лекарственной терапии недостаточно, поэтому требуется комбинированный подход с применением системной химиотерапии, хирургического лечения и проведения внутривнутрибрюшной химиотерапии.

Многие авторы сообщают об опыте успешного комбинированного лечения рака желудка у пациентов с перитонеальным микроканцероматозом [19,20].

Цель исследования. Изучить современные методы комбинированного лечения больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом.

Материал и методы. Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane library, e-library, Scopus, Pubmed, Mediasphera. Изучены статьи, опубликованные после 2002 года.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, свободные опухолевые клетки, микроканцероматоз, комбинированное лечение.

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ СВОБОДНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Перитонеальные смывы получают при диагностической лапароскопии по стандартной методике. Выполняют лаваж брюшной полости путем ирригации 200–500 мл предварительно подогретого (до 37°C) физиологического раствора в свободную брюшную полость на диафрагмальную и висцеральную поверхность печени, париетальную брюшину с последующей полной аспирацией жидкости. Крайне важен короткий временной промежуток до доставки полученного материала в цитологическую лабораторию и выполнения центрифугирования взятой жидкости, который не должен превышать 15 минут. Далее полученный осадок оценивается по методу жидкостной цитологии или методом cell-block. Проведенные исследования позволяют заключить, что фактор скорости проведения цитологического исследования играет одну из ключевых ролей для получения достоверного результата: так, количество информативного материала составляет через 30 мин 100%, через 2 ч — 74%, по истечении 4 ч — 52%, а после 12 ч хранения уже только 37% [11,12].

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ КАНЦЕРОМАТОЗА БРЮШИНЫ

Только 2–5% минутного объема сердца достигает брюшины, поэтому большая часть (95–98%) химиопрепаратов, вводимых внутривенно, обходят брюшину, вызывая лишь

системную токсичность. Перитонеальная микроциркуляция характеризуется низкой плотностью капилляров по сравнению с другими органами [13,14].

В норме перитонеально-плазменный барьер предотвращает всасывание крупных молекул, в том числе большинства лекарств из брюшной полости в системный кровоток (перитонеальный клиренс). Таким образом, при внутрибрюшинном введении достигается высокая локальная концентрация лекарственного препарата в брюшной полости, в то время как системная концентрация препарата остается низкой. Важным моментом является глубина проникновения цитостатических препаратов в брюшину (не менее 1–2 мм). Другим преимуществом является то, что препараты, вводимые в брюшную полость, в конечном итоге всасываются через воротную вену в печень и могут оказывать противоопухолевое действие и на микрометастазы печени [15].

Одной из проблем внутрибрюшинной терапии является неравномерное распределение цитотоксических препаратов по брюшине при их введении в виде жидкостей [16]. В положении лежа любая жидкость, попадающая в брюшную полость, собирается в отдаленных местах брюшной полости. Таким образом, для улучшения распределения препарата обычно наполняют брюшную полость большим объемом жидкости и меняют положение тела. Однако все эти маневры имеют ограниченную эффективность.

На сегодняшний день известны 3 физических метода, которые увеличивают и гомогенизируют проникновение лекарственного средства в брюшину: повышение гидростатического давления, использование аэрозолей и локальная гипертермия. Для реализации максимального эффекта цитостатический препарат должен иметь определенные характеристики, а именно высокую молекулярную массу, что определяет низкий системный клиренс и достаточную глубину проникновения в ткани (от нескольких клеточных слоев до 2–3 мм) [15].

ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ МИКРОКАНЦЕРОМАТОЗОМ

Предоперационная индукционная химиотерапия

В настоящее время имеется большое количество работ, подтверждающих эффективность системной химиотерапии при перитонеальном микроканцероматозе (наличие свободных опухолевых клеток в брюшной полости). По данным различных исследований, процент эрадикации свободных опухолевых клеток в брюшной полости после проведения системной химиотерапии комбинацией препаратов платины/фторпиримидинов с или без доцетаксела или трастузумаба варьирует от 48,9% до 72,2% [17–20].

Коллектив авторов во главе с Mezhir J.J. и соавт. [18] в своей научной работе продемонстрировали увеличение общей выживаемости с 1,4 до 2,5 лет в группе пациентов с перитонеальным микроканцероматозом, у которых уда-

лось добиться эрадикации свободных опухолевых клеток. Схожие результаты были получены Yasufuku M. и соавт. и Aizawa I. и соавт., при этом показатели общей 3-годовой и 5-летней выживаемости увеличились с 10,5% до 76,9% и с 17,6% до 34,6% соответственно [19,20].

В исследовании Nakamura M. и соавт. подтверждены положительные результаты и эффективность предоперационной химиотерапии. В исследование включены 26 пациентов раком желудка и Cyt + . У 12 пациентов после проведенной системной химиотерапии наблюдалась полная регрессия микроканцероматоза при релапароскопии, после чего была проведена еще одна химиотерапия и затем радикальная операция. Медиана выживаемости у пациентов данной группы составила 41 месяц. При сравнении медианы общей выживаемости больных этой группы с пациентами, у которых отсутствовали опухолевые клетки при первой лапароскопии, не было статистически значимым (41 месяц по сравнению с 42 месяцами) [21].

Учитывая столь обнадеживающие результаты, системную химиотерапию в лечении пациентов с микроканцероматозом при раке желудка стали рассматривать уже не как паллиативную, а как предоперационную индукционную химиотерапию перед последующим хирургическим лечением. В работе Badgwell B. и соавт. [22], в которой исследованы 3747 пациентов раком желудка и кардиоэзофагеального перехода, проводилось сравнение результатов применения химиотерапии у пациентов с перитонеальным микроканцероматозом. В группе пациентов, получавших предоперационную химиотерапию, 3-х годовичная общая выживаемость увеличилась до 12% по сравнению с 0% в группе, где химиотерапия проводилась в паллиативных целях.

Таким образом, полученные данные подтверждают эффективность предоперационной химиотерапии в лечении больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом и дают надежду на выполнение радикальной операции.

Операция и системная химиотерапия

Для больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом, даже при резектабельной первичной опухоли, применение только лишь хирургического лечения, является крайне сомнительным ввиду отдаленных метастазов. Согласно данным многочисленных научных исследований, процесс связан с крайне высокой вероятностью развития макроканцероматоза с дальнейшим прогрессированием с низкой 5-летней выживаемостью.

Исследователи Японской Онкологической Группы совместно с авторами из Корейской Ассоциации по лечению рака желудка провели рандомизированное исследование, в котором сравнили результаты лечения 2 групп больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом. Пациентам 1 группы было выполнено радикальное хирургическое лечение с последующим проведением системной химиотерапии, пациенты 2 группы получали только

лекарственную терапию. При этом значительного преимущества в результатах лечения пациентов, подвергшихся комбинированному лечению, получено не было [23,24].

В 2012 году японскими учеными были опубликованы результаты 2 фазы исследования SСОG030, в котором оценивалась эффективность применения монокимиотерапии цитостатиком S-1 после операции. В исследование были включены 48 пациентов раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом [25]. По данным последующего длительного наблюдения, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 26% и 21% соответственно, при этом перитонеальный рецидив наблюдался в 62% случаев. Схожие результаты были получены и рядом других ученых [25–28]. В ретроспективном исследовании Капо К. и соавт. с длительностью наблюдения около 10 лет 5-летняя общая выживаемость составила 17,8%, перитонеальный рецидив наблюдался в 59,2% случаев, а медиана выживаемости увеличилась с 11,8 до 22,3 месяцев в группе комбинированного лечения (операция + химиотерапия) по сравнению с группой, где применялось только хирургическое лечение [26].

Группа ученых из Кореи во главе с Shim H.J. и соавт. подтвердили эффективность применения адьювантной химиотерапии в лечении больных с перитонеальным микрокарциноматозом [27]. Адьювантная химиотерапия по схеме XELOX или FOLFOX увеличила медиану безрецидивной выживаемости с 6,98 до 11,6 месяцев и медиану 5-летней общей выживаемости с 12,11 до 25,5 месяцев [28]. Разницы результатов в зависимости от выбранной схемы терапии (XELOX или FOLFOX) не наблюдалось.

Внутрибрюшинная химиотерапия

Как упоминалось ранее, системная химиотерапия, играет важную роль в комбинированном лечении больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом и улучшает онкологические прогнозы. Однако в связи с низкой доступностью при внутривенном введении цитостатических препаратов из-за наличия перитонеально-плазменного барьера [29] в качестве локального воздействия цитостатиков на свободные опухолевые клетки активно применяют методы внутрибрюшинной химиотерапии. Преимущество интраперитонеального введения цитостатиков заключается в возможности достижения максимальной локальной концентрации цитостатика при низкой системной цитотоксичности. Одним из минусов внутрибрюшинной химиотерапии является ограничение по глубине воздействия на брюшину, которая, как правило, не превышает 2 мм [30].

Коллектив японских авторов во главе с Imano M. и соавт. в пилотном исследовании на примере 10 больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом показали эффективность интраабдоминального введения химиопрепаратов: всем больным после проведения радикальной операции внутрибрюшинно вводили паклитаксел 80 мг/м², при этом дальнейший фармакокинетический

анализ показал, что пик концентрации паклитаксела в плазме крови не превышал 0,1 моль/л (цитотоксический порог) в то время как в брюшной полости его концентрация была в 6773 раза выше [30,31]. Такой метод применения паклитаксела позволил добиться эрадикации свободных опухолевых клеток — отрицательные результаты смывов получали уже спустя 24–48 часов. В послеоперационном периоде большинство пациентов получали системную химиотерапию препаратом S-1. В результате удалось добиться 3-годовой выживаемости в 56% случаев, а процент перитонеального рецидива составил 30% [31].

Таким образом, авторам удалось показать, что комбинированный подход с применением операции, системной и внутрибрюшинной химиотерапии может улучшать выживаемость больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом [32].

В другом исследовании относительно эффективности применения внутрибрюшинной химиотерапии в лечении микроканцероматоза при раке желудка Shimado и соавт. предложили проводить перитонеальный лаваж в качестве дополнительного метода эрадикации свободных опухолевых клеток [32]. В исследование было включено 22 пациента с раком желудка Cyt+, которые в свою очередь были разделены на 3 группы: первой группе больных была выполнена только радикальная операция, пациентам второй группы после операции проводили внутрибрюшинную химиотерапию цисплатином в дозе 100 мг, а в третьей группе помимо радикальной операции и внутрибрюшинной химиотерапии дополнительно проводили перитонеальный лаваж 10 литрами физиологического раствора (именно такой объем был признан авторами как оптимальный) [32]. После операции всем пациентам проводили адьювантную системную химиотерапию 5-фторурацилом. В результате 2-годовая общая выживаемость в исследуемых группах составила 0%, 14,3% и 57,1% в 1, 2 и 3 группах соответственно, а перитонеальный рецидив в группе, где дополнительно применяли интраперитонеальный лаваж, был значительно ниже чем в двух других сравниваемых группах и составил 42,9% по сравнению с 85,7% во второй и 100% в первой группах [32].

Учитывая полученные многообещающие результаты, схема лечения, предложенная Shimado и соавт., (операция + внутрибрюшинная и системная химиотерапия с перитонеальным лаважем) в дальнейшем оценивалась и в других рандомизированных контролируемых исследованиях.

Так, например, в исследовании Kuramoto M. и соавт., где приняли участие 88 больных раком желудка Cyt+, которые были поделены на три аналогичные предыдущему исследованию группы. При этом 5-летняя общая выживаемость составила 43,8%, 4,6% и 0% в группах 3 (операция + внутрибрюшинная химиотерапия с перитонеальным лаважем), 2 (операция + внутрибрюшинная химиотерапия) и 1 (только операция) соответственно, а показатели перитонеального рецидива снизились до 40% в группе, где проводили дополнительный перитонеальный лаваж, по сравнению с 79,3% в группе пациентов, которым вы-

полняли операцию и внутрибрюшинную химиотерапию [33].

Несмотря на позитивные результаты, полученные Shimado S. и соавт. и Kuramoto M. и соавт., в крупном мультицентровом исследовании, в которое было включено 800 больных из 22 крупных медицинских центров Южной Кореи, Китая, Японии, Малайзии, Гонконга и Сингапура, улучшение результатов общей 3-летней выживаемости пациентов, которым дополнительно выполняли перитонеальный лаваж, не было достигнуто [34, 35].

Гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия (HIPEC)

Другим вариантом лечения перитонеального микроканцероматоза является HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия). Данный метод объединяет в себе плюсы прямого воздействия внутрибрюшинной химиотерапии и потенциальные преимущества гипертермического воздействия на свободные опухолевые клетки. Данные экспериментальных и клинических исследований указывают на то, что опухолевые клетки разрушаются при температуре от 41 до 43°C. Гипертермия также снижает скорость кровотока в большинстве злокачественных опухолей, в то время как в здоровых тканях наблюдается обратный эффект. Эти эффекты одновременно с подавлением окислительного клеточного метаболизма приводят к апоптозу наиболее чувствительных опухолевых клеток, кроме того, следует отметить, что высокие температуры усиливают противоопухолевый эффект цитостатиков [36].

HIPEC широко изучалась в качестве метода лечения перитонеального микро- и макроканцероматоза. Результаты, полученные в крупном мета-анализе, которые включали 21 нерандомизированное исследование (2520 пациентов раком желудка с/без карциноматоза), не показали преимущества в 3-летней выживаемости для пациентов с макроканцероматозом после проведения гипертермической внутрибрюшной химиотерапии [37].

Однако HIPEC продемонстрировал хорошие результаты в предотвращении развития канцероматоза, в том числе у пациентов с положительными перитонеальными смывами [37]. Изучался также вопрос применения HIPEC в качестве предоперационной терапии. Badgwell B. и соавт. представили результаты применения HIPEC в качестве предоперационной терапии перитонеального канцероматоза на примере 19 пациентов, у 6 из них были выявлены свободные опухолевые клетки, у остальных 13 уже был ограниченный макроканцероматоз. Всем пациентам было проведено 5 курсов HIPEC в предоперационном режиме после системной химиотерапии. У 4 из 6 больных с Cyt + удалось добиться полного клинического ответа в виде эрадикации опухолевых клеток и исчезновения очагов канцероматоза у 3 пациентов, при этом пяти из исследуемых больных в последующем была выполнена гастрэктомия [37]. Отда-

ленные результаты такого лечения показали, что медиана выживаемости 5 пациентов после гастрэктомии, составила 29 месяцев [37].

Получив столь оптимистичные результаты, Badgwell B. и соавт. решили попробовать еще более агрессивную схему лечения пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке желудка. В свое новое исследование они включили 20 больных, у 14 из которых был ограниченный макроканцероматоз, а у 6-микроканцероматоз. Всем пациентам сначала проводили системную химиотерапию с последующим выполнением 1–2 процедур HIPEC, после чего выполняли оперативное лечение и еще одну процедуру HIPEC уже интраоперационно. Такая агрессивная тактика привела к 3 годичной общей выживаемости в 28%, при этом в 50% (n = 3) случаев у больных с перитонеальным микроканцероматозом удалось добиться эрадикации свободных опухолевых клеток, и спустя 32–49 месяцев после установки диагноза эти пациенты были живы без рецидива заболевания [38].

Проведенные исследования слишком малочисленны, полученных результатов недостаточно для проведения адекватной оценки эффективности HIPEC, а также для рекомендации его в качестве стандартного метода лечения пациентов раком желудка с Cyt +. В настоящее время проводится крупное исследование GASTRICHIP [44]. Это проспективное открытое рандомизированное мультицентровое исследование 3 фазы, направленное на изучение эффективности внутрибрюшной гипертермической химиотерапии с применением оксалиплатина в лечении пациентов распространенными формами рака желудка. Эффективность комбинированного лечения будет оценена по нескольким параметрам: общей выживаемости с момента оперативного лечения до смерти пациента или по истечении 5-летнего срока наблюдения, 3-летняя и 5-летняя безрецидивная выживаемость, место рецидива, осложнения и качество жизни пациентов, перенесших комбинированное лечение. Результаты французского проспективного рандомизированного исследования GASTRICHIP должны внести ясность в отношении эффективности и перспектив применения гипертермической внутрибрюшной химиотерапии в лечении больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом. Публикация отдаленных результатов планируется на 2023 год, на основании их планируется пересмотреть клинические рекомендации, и, возможно, будет решен вопрос о включении HIPEC в стандарт лечения метастатического рака желудка.

Еще одним вариантом лечения перитонеального канцероматоза является PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy). В мировой литературе данных относительно эффективности метода в лечении больных раком желудка с перитонеальным микроканцероматозом недостаточно, чтобы рекомендовать его в качестве эффективного лечения. Авторы ряда исследований считают, что PIPAC является перспективным методом лечения при его относительной безопасности [39,40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружение свободных опухолевых клеток (перитонеальный микроканцероматоз) с помощью цитологического и иммуноцитохимического исследований смывов с брюшины при раке желудка является неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости. Однако проводимые сегодня исследования указывают на то, что в лечении больных с IV стадией заболевания можно добиться лучшей выживаемости, используя более агрессивную тактику ведения с применением комбинированного подхода в лечении. Существуют различные лечебные тактики, которые включают предварительное хирургическое лечение с последующим проведением послеоперационной химиотерапии, проведение предоперационной химиотерапии с внутривнутрибрюшным введением цитостатиков с последующей операцией и др. Оптимальный вариант ле-

чения на сегодняшний день пока остается не совсем ясным из-за отсутствия крупных сравнительных исследований.

Большинство исследований по разработке оптимальной тактики лечения пациентов с перитонеальным канцероматозом, проводимых сегодня, включают малую выборку пациентов. Для СуТ + рака желудка описано много различных тактических подходов к лечению, однако серьезных и хорошо спланированных научных исследований по их сравнению нет.

Таким образом, необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований, с большой выборкой пациентов, сравнивающих различные методы лечения рака желудка с перитонеальным микроканцероматозом, для определения максимально эффективного варианта. И на сегодняшний день уже становится для многих специалистов вполне понятным, что это именно комбинированный метод лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Константин С. Титов, д. м. н., профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: ks-titov@mail.ru

Александр А. Кузьменко, врач-хирург, врач-онколог, старший ординатор отделения торакоабдоминальной онкологии №72, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: Dr.Kuzmenko@mail.ru

Зураб А. Багателья, д. м. н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», профессор кафедры хирургии хирургического факультета, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Дмитрий Н. Греков, к. м. н., заместитель главного врача по онкологии, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», доцент кафедры хирургии хирургического факультета, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: grekov.doc@list.ru

Виктор Н. Якомаскин, к. м. н., заведующий отделением торакоабдоминальной онкологии №72, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: yakomas@mail.ru

Татьяна В. Петросян, врач-хирург хирургического отделения №76, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: tatiana.v.petrosian@gmail.com

For citation: Titov K. S., Kuzmenko A. A., Bagatelia Z. A., Grekov D. N., Yakomaskin V. N., Petrosyan T. V. Current opportunities for combined treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Malignant Tumors*. 2023 ; 13 (4)

CURRENT OPPORTUNITIES FOR COMBINED TREATMENT OF GASTRIC CANCER PATIENTS WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS

K. S. Titov^{1,2}, A. A. Kuzmenko¹, Z. A. Bagatelia^{1,3}, D. N. Grekov^{1,3}, V. N. Yakomaskin¹, T. V. Petrosyan¹

¹ S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Patients with locally advanced gastric cancer are at high risk of peritoneal dissemination. Poor prognosis after surgical treatment is mostly associated with presence of free tumor cells in peritoneal cavity that were not identified during pre-surgery examination. Staging laparoscopy and peritoneal washing with cytological examination are now routinely used to detect peritoneal carcinomatosis and for an accurate cancer staging.

Yet there is no standard treatment for patients with morphologically confirmed peritoneal dissemination of gastric origin. International oncological associations such as NCCN, ESMO and AJCC identify presence of free tumor cells in peritoneal cavity as distant metastasis where palliative chemotherapy is recommended as the only treatment option. Literature review shows that even if complete regression of micrometastases is achieved after chemotherapy alone, survival rate of this group of patients remains poor.

Today some authors prove combined treatment strategies for patients with peritoneal micrometastases of gastric origin to be effective. Because of the limited number of patients included in these studies there is no specific combined treatment scheme that can be recommended as a standard protocol of treatment patients with advanced gastric cancer.

Key words: gastric cancer, chemotherapy, free tumor cells, micro carcinomatosis, multimodal treatment.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Konstantin S. Titov, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology and X-ray Radiology named after V.P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia, Leading Researcher, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia, e-mail: ks-titov@mail.ru

Aleksandr A. Kuzmenko, Surgeon, Oncologist, Senior Resident of the Department of Thoracoabdominal Oncology No. 72, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia, e-mail: Dr.Kuzmenko@mail.ru

Zurab A. Bagatelia, MD, PhD, DSc, Deputy Chief Medical Officer, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Professor, Department of Surgery, Faculty of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Dmitriy N. Grekov, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Oncology, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Associate Professor, Department of Surgery, Faculty of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, e-mail: grekov.doc@list.ru

Victor N. Yakomaskin, MD, PhD, Head of the Department of Thoracoabdominal Oncology №72, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia, e-mail: yakomas@mail.ru

Tatiana V. Petrosyan, Surgeon of the Surgical Department No. 76, S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia, e-mail: tatiana.v.petrosian@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GLOBOCAN 2020 <https://gco.iarc.fr/today/> Дата доступа 22.04.2021.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва, 2021.
3. Yasuo Iitsuka MD, Shinichi Kaneshima MD, Osamu Tanida MD, Takashi Takeuchi MD, Shigemasa Koga MD Intra-peritoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. October 1979.
4. B L Li, R L Miao, Z Y Li, Progress in gastric cancer with positive peritoneal cytology. Zhghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.2021 May 25 ; 24 (5) : 458–462.
5. Wang Z., Chen J.G., Tian L. Issues on peritoneal metastasis of gastric cancer : An update. World J. Surg. Oncol. 2019.
6. Kanda M, Kodera Y. Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. World J Gastroenterol. 2016 ; 22 : 6829–6840.
7. James P. De Andrade MD, James J. Mezhir MD. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer : an evidence-based review. Surg Oncol.2014 Sep ; 110 (3) : 291–7.
8. KanoY, KosugiS, IshikawaT, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology at three cavities in patients with gastric cancer [J]. Surgery, 2015, 158 (6) : 1581–1589.
9. Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, Kondo K, Koshikoawa K, Suzuki N, et al. A phase II study of radical surgery followed by postoperative chemotherapy with S-1 for gastric carcinoma with free cancer cells in the peritoneal cavity (CCOG0301 study). Eur J Surg Oncol. 2009 ; 35 : 1158–63.

10. Sugarbaker P.H., Chang D., Koslowe P. Prognostic features for peritoneal carcinomatosis in colorectal and appendiceal cancer patients when treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Res.* 1996 ; 81 : 89–104.
11. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Palliation with a glimmer of hope : management of resectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology.* 2001 ; 48 (41) : 1238–1247.
12. Путова М.В., Носкова К.К., Семенов Н.Е., Хомерики С. Г. Определение свободных опухолевых клеток в перитонеальных смывах при раке желудка — стандартизация этапов пробоподготовки. *Лабораторная служба.* 2021 ; 10 (1) : 17–23.
13. Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2007 ; 10 : 29–34.
14. А.М. Дорошенко, В.В. Дворниченко, М.А. Голодников, С.М. Пленкин, П.В. Миронов, Д.И. Наталинов, И.В. Лисичникова, Л.Ю. Кислицына. Использование цитологического исследования с применением иммуноцитохимического анализа интраоперационных перитонеальных смывов у больных с низкодифференцированным раком желудка. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН,* 2010, №5 (75).
15. Steuperaert, M. ; Debbaut, C. ; Carlier, C. ; De Wever, O. ; Descamps, B. ; Vanhove, C. ; Ceelen, W. ; Segers, P. A 3D CFD model of the interstitial fluid pressure and drug distribution in heterogeneous tumor nodules during intraperitoneal chemotherapy. *Drug Deliv.* 2019, 26, 404–415.
16. Solass, W. ; Horvath, P. ; Struller, F. ; Königsrainer, I. ; Beckert, S. ; Königsrainer, A. ; Weinreich, F.J. ; Schenk, M. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *Pleura Peritoneum* 2016, 1, 145–158.
17. Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., Соболев Д.Д., Уткина А.Б., Кузнецова О.С. Лечение больных раком желудка с канцероматозом брюшины. *Современный взгляд и перспективы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017 ; 6 (6) : 4–13.
18. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer : natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010r. ; 17 : 3173–3180.
19. Aizawa M, Nashimoto A, Yabusaki H, Nakagawa S, Matsuki A, Homma K, Kawasaki T. The clinical significance of potentially curative resection for gastric cancer following the clearance of free cancer cells in the peritoneal cavity by induction chemotherapy. *Surg Today* 2015 ; 45 : 611–617.
20. Yasufuku I, Nunobe S, Ida S, Kumagai K, Ohashi M, Hiki N, Sano T. Conversion therapy for peritoneal lavage cytology-positive type 4 and large type 3 gastric cancer patients selected as candidates for R0 resection by diagnostic staging laparoscopy. *Gastric Cancer* 2020 ; 23 : 319–327.
21. Nakamura M, Ojima T, Nakamori M, et al Conversion surgery for gastric cancer with peritoneal metastasis based on the diagnosis of second-look staging laparoscopy [J]. *J Gastrointest Surg,* 2019, 23 (9) : 1758–1766.
22. Badgwell B, Cormier JN, Krishnan S, Yao J, Staerckel GA, Lupo PJ, Pisters PW, Feig B, Mansfield P. Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? *Ann Surg Oncol* 2008 ; 15 : 2684–2691.
23. Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y, Park DJ, Tsujinaka T, Park BJ, Fukuda H, Noh SH, Boku N, Bang YJ, Sasako M, Lee JI ; Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group ; Korea Gastric Cancer Association. Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. *Jpn J Clin Oncol* 2008 ; 38 : 504–506.
24. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T, Hanna GB. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer : systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018 ; 21 : 10–18.
25. Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, Ohashi N, Tanaka C, Kobayashi D, Kojima H, Matsui T, Kondo K, Fujiwara M. Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology : final report from the CCOG0301 study. *Gastric Cancer* 2012 ; 15 : 335–337.
26. Kano K, Aoyama T, Maezawa Y, Nakajima T, Ikeda K, Yamada T, Sato T, Oshima T, Rino Y, Masuda M, Ogata T, Cho H, Yoshikawa T. The survival and prognosticators of peritoneal cytology-positive gastric cancer patients who received upfront gastrectomy and subsequent S-1 chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2017 ; 22 : 887–896.
27. Shim HJ, Kim HJ, Lee SH, Bae WK, Hwang EC, Cho SH, Chung IJ, Bang HJ, Hwang JE. Observational Study of Peritoneal Washing Cytology-Positive Gastric Cancer without Gross Peritoneal Metastasis in Patients, who Underwent Radical D2 Gastrectomy. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 9549.
28. Komatsu S, Shioaki Y, Furuke H, Ohta A, Tsuji R, Tanaka S, Kumano T, Imura KI, Shimomura K, Ikeda J, Taniguchi F, Ueshima Y, Lee CJ, Deguchi E, Ikeda E, Otsuji E. Is curative gastrectomy justified for gastric cancer with cytology positive as the only stage IV factor? *Langenbecks Arch Surg* 2019 ; 404 : 599–604.
29. de Bree E, Michelakis D, Stamatidou D, Romanos J, Zoras O. Pharmacological principles of intraperitoneal and bidirectional chemotherapy. *Pleura Peritoneum* 2017 ; 2 : 47–62.

30. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy : Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2010 ; 2 : 68–75.
31. Imano M, Imamoto H, Itoh T, Satou T, Peng YF, Yasuda A, Kato H, Nishiki K, Shiraishi O, Shinkai M, Tsubaki M, Yasuda T, Nishida S, Takeyama Y, Okuno K, Shiozaki H. Impact of intraperitoneal chemotherapy after gastrectomy with positive cytological findings in peritoneal washings. *Eur Surg Res* 2011 ; 47 : 254–259.
32. Shimada S, Tanaka E, Marutsuka T, Honmyo U, Tokunaga H, Yagi Y, Aoki N, Ogawa M. Extensive intraoperative peritoneal lavage and chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal free cancer cells. *Gastric Cancer* 2002 ; 5 : 168–172.
33. 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 ; 250 : 242–246.
34. Yang H.K., Ji J, Han S.U., Terashima M, Li G., Kim HH, Law S., Shabbir A, Song K.Y., Hyung W.J., Kosai N.R., Kono K, Misawa K, Yabusaki H, Kinoshita T, Lau PC, Kim Y.W., Rao J.R., Ng E, Yamada T, Yoshida K., Park D.J., Tai BC, So JBY ; EXPEL study group. Extensive peritoneal lavage with saline after curative gastrectomy for gastric cancer (EXPEL) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 6 : 120–127.
35. Pocard M., Reymond MA. “Peritoneal failure”: A new concept to explain negative results of randomized trials evaluating intraperitoneal therapies. *Pleura Peritoneum* 2020 ; 5 : 20200117.
36. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy : Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2010 ; 2 : 68–75.
37. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, Parisi A, Woo Y. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017 ; 79 : 1–14.
38. Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, Wang X, Estrella J, Roy-Chowdhuri S, Das P, Minsky BD, Lano E, Song S, Mansfield P, Ajani J. A Phase II Trial of Cytorreduction, Gastrectomy, and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion with Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer and Carcinomatosis or Positive Cytology. *Ann Surg Oncol* 2021 ; 28 : 258–264.
39. Struller F, Horvath P, Solass W, Weinreich FJ, Strumberg D, Kokkalis MK, Fischer I, Meisner C, Königsrainer A, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C / D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis : a phase II study. *Ther Adv Med Oncol* 2019 ; 11 :
40. Gockel I, Jansen-Winkel B, Haase L, Rhode P, Mehdorn M, Niebisch S, Moulla Y, Lyros O, Lordick F, Schierle K, Wittkind C, Thieme R. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis (PM) : Results of a Single-Center Experience and Register Study. *J Gastric Cancer* 2018 ; 18 : 379–391.
41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer Version 1.2023 — March 10, 2023.
42. Gastric cancer : ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. F. Lordic, F. Carneiro, S. Cascinu, A. Vogel, E.C. Smyth, July 29, 2022.
43. AJCC CANCER STAGING MANUAL. Seventh Edition. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 2009.
44. Olivier Glehen, Guillaume Passot, Laurent Villeneuve, Delphine Vaudoyer, Sylvie Bin-Dorel, Gilles Boschetti, Eric Piaton, Alfredo Garofalo. GASTRICHIP : D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma : a randomized and multicenter phase III study. Glehen et al. *BMC Cancer* 2014.