

Результаты сочетанной системной и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением у больных раком желудка с синхронным перитонеальным карциноматозом

© В.М. ХОМЯКОВ, А.Б. РЯБОВ, А.Б. УТКИНА, Д.Д. СОБОЛЕВ, А.В. ЧАЙКА, А.К. КОСТРЫГИН, С.А. АКСЕНОВ, Л.В. БОЛОТИНА, О.С. КУЗНЕЦОВА, А.Д. КАПРИН

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Перитонеальный карциноматоз (ПК) является одним из наиболее частых проявлений распространенного рака желудка (РЖ). Результаты паллиативного лекарственного лечения РЖ остаются малоудовлетворительными. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) (англ. — PIPAC) — новый метод паллиативного лечения больных ПК, представляющий собой малоинвазивное введение цитостатиков в брюшную полость в виде мелкодисперсного аэрозоля под давлением.

Цель исследования. Изучить результаты применения системной и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением у больных раком желудка с синхронным перитонеальным карциноматозом.

Материал и методы. Протокол сочетанной системной и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при первичном РЖ с синхронным ПК в качестве первой линии терапии был разработан и реализован в рамках клинического исследования второй фазы на базе МНИОИ им. П.А. Герцена ФГБУ «НМИЦ радиологии». Лечение начинали с 4 курсов системной полихимиотерапии (XELOX, FOLFOX, FLOT). Следующим этапом проводили сеанс ВАХД, который выполняли в условиях лапароскопии с интервалом 6—8 нед, при этом продолжали курсы системной полихимиотерапии между сеансами. Лечение, сочетающее курсы системной химиотерапии с сеансами ВАХД, продолжали до момента выявления прогрессирования.

Результаты. Метод применен у 226 больных (127 женщин и 99 мужчин, средний возраст 49 лет) РЖ с синхронным ПК. В общей сложности проведено 552 сеанса ВАХД. По 1 сеансу получили 69 (30,5%) больных, по 2—4 сеанса — 139 (61,5%), 5 и более сеансов — 18 (7,9%). Средний показатель PCI (peritoneal cancer index) на старте лечения составил 10,3. Более 90% больных имели диффузный тип первичной опухоли желудка по Lauren. Наиболее частыми побочными явлениями после ВАХД были болевой синдром и лихорадка. Послеоперационная летальность составила 0,036% (перфорация тонкой кишки). Лечебный патоморфоз в перитонеальных очагах (Peritoneal Regression Grading Score) оценен у 128 больных, получивших 2 сеанса ВАХД и более. Полный и выраженный морфологический ответ (PRGS 1 и 2) зафиксирован у 67% больных. Медиана общей выживаемости для всех больных составила 15 мес, 1-годовалая выживаемость — 66,2%.

Заключение. Таким образом, сочетанная системная и внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением является безопасным и эффективным методом паллиативного лечения больных с первичным диссеминированным РЖ. Неблагоприятными факторами прогноза при проведении сочетанной системной и внутрибрюшной химиотерапии являются молодой возраст (моложе 40 лет), высокий PCI на старте лечения (более 18), наличие асцита, а также прогрессирование на фоне предшествующей системной химиотерапии. Данный метод индуцирует выраженный лечебный патоморфоз в перитонеальных очагах у 67% больных и демонстрирует обнадеживающие показатели выживаемости.

Ключевые слова: рак желудка, перитонеальный карциноматоз, системная химиотерапия, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, ВАХД, факторы прогноза.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хомяков В.М. — <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>
Рябов А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>
Уткина А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-9394-9105>
Соболев Д.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-5305-4705>
Чайка А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2178-9317>
Кострыгин А.К. — <https://orcid.org/0000-0003-1840-8111>
Аксенов С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9050-9497>
Болотина Л.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
Кузнецова О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-1789-4007>
Каприн А.Д. — <https://orcid.org/0000-00001-8784-8415>
Автор, ответственный за переписку: Уткина А.Б. — e-mail: abuk90@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хомяков В.М., Рябов А.Б., Уткина А.Б., Соболев Д.Д., Чайка А.В., Кострыгин А.К., Аксенов С.А., Болотина Л.В., Кузнецова О.С., Каприн А.Д. Результаты сочетанной системной и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением у больных раком желудка с синхронным перитонеальным карциноматозом. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022;11(2):5–12.
<https://doi.org/10.17116/onkolog2022110215>

Results of systemic chemotherapy in combination with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in patients with gastric cancer and synchronous peritoneal carcinomatosis

© V.M. KHOMYAKOV, A.B. RYABOV, A.B. UTKINA, D.D. SOBOLEV, A.V. CHAYKA, A.K. KOSTRYGIN, S.A. AKSENOV, L.V. BOLOTINA, O.S. KUZNETSOVA, A.D. KAPRIN

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Peritoneal carcinomatosis (PC) is one of the most frequent manifestations of advanced gastric cancer (GC). The results of palliative chemotherapy for advanced GC remain unsatisfactory. PIPAC is a novel method of palliative treatment for PC and is minimally invasive delivery of cytostatics in form of finely dispersed aerosol.

Objective. To study the results of systemic and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with gastric cancer and synchronous peritoneal carcinomatosis.

Material and methods. The protocol of bidirectional treatment with systemic chemotherapy and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for primary GC with synchronous PC as the first line of therapy was developed and implemented as a part of a Phase 2 study. The treatment began with 4 cycles of systemic chemotherapy (XELOX, FOLFOX, FLOT). PIPAC sessions were performed every 6—8 weeks with continuation of systemic therapy between PIPAC procedures. The treatment was continued until progression.

Results. The method was applied in 226 patients (127 women, 99 men; median age, 49 y.o.) with GC and synchronous PC, who received 552 PIPAC sessions. Among them 69 (30.5%) patients had one PIPAC procedure, 139 (61.5%) — 2—4 procedures and 18 (7.9%) had 5 and more procedures. Median initial PCI was 10.3. More than 90% of cases had Lauren's diffuse type. The most common complications were abdominal pain and fever. Postoperative mortality was 0.036% (bowel perforation). Peritoneal Regression Grading Score was estimated in 128 patients, who received 2 and more procedures. Complete and major response (PRGS 1 and 2) was observed in 67% of cases. For 19 patients with low PCI surgery (conversion) was performed. The median survival for all patients was 15 months, 1-year survival — 66.2%. The poor prognostic factors were young age (<40 y.o.), high initial PCI (>18), ascites, progression on systemic chemotherapy before PIPAC.

Conclusions. Bidirectional treatment with systemic chemotherapy and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy is safe and effective palliative approach for GC with synchronous PC. The method induces objective tumor regression in 67% of patients and demonstrates a promising survival in GC with PC.

Keywords: gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, systemic chemotherapy, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC, prognostic factors.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Khomyakov V.M. — <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>

Ryabov A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>

Utkina A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-9394-9105>

Sobolev D.D. — <https://orcid.org/0000-0001-5305-4705>

Chayka A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2178-9317>

Kostrygin A.K. — <https://orcid.org/0000-0003-1840-8111>

Aksenov S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9050-9497>

Bolotina L.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Kuznetsova O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1789-4007>

Kaprin A.D. — <https://orcid.org/0000-00001-8784-8415>

Corresponding author: Utkina A.B. — e-mail: abuk90@bk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Khomyakov VM, Ryabov AB, Utkina AB, Sobolev DD, Chayka AV, Kostrygin AK, Aksenov SA, Bolotina LV, Kuznetsova OS, Kaprin AD.

Results of systemic chemotherapy in combination with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in patients with gastric cancer

and synchronous peritoneal carcinomatosis. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena.* 2022;11(2):5–12.

(In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2022110215>

Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место в структуре заболеваемости и 3-е в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований в мире [1]. Перитонеальный карциноматоз является одним из наиболее частых проявлений распространенного РЖ. По данным голландского национального ракового регистра, частота синхронного перитонеального карциноматоза при РЖ увеличилась с 18% в 2008 г. до 27% в 2017 г. При этом медиана выживаемости больных с карциноматозом, получающих системное лечение, за последние 15 лет не претерпела значительных изменений и составляет 9,7 мес (7,4 мес в 1999—2002 гг.) [2].

Факторы риска развития перитонеальной диссеминации при РЖ включают молодой возраст, инвазию серозной

оболочки, диффузный тип по классификации Lauren и диффузно-инфильтративную форму роста первичной опухоли желудка (4-й тип по классификации Vogtmann) [3]. В последние годы было предложено несколько молекулярных классификаций РЖ [4]. С высоким риском развития перитонеального карциноматоза ассоциированы такие молекулярно-генетические варианты РЖ, как G-dif — геномный подтип (2011), мезенхимальный подтип по классификации Singapore Duke (2013), GS-подтип по классификации TCGA (2014) и MSS/EMT-подтип по классификации ACRG (2015) [5].

Заключительный этап диагностики перитонеальной диссеминации основывается на лапароскопии с цитологическим

исследованием смывов с брюшины [6, 7]. Примерно у 10% больных без макроскопических признаков карциноматоза в смывах обнаруживаются свободные опухолевые клетки [8, 9]. Стандартным методом лечения больных с диссеминированным РЖ является системная химиотерапия. К сожалению, эффективность системной химиотерапии при диссеминированном РЖ остается низкой, частота частичных регрессий не превышает 25%, а медиана выживаемости варьирует в пределах 8—12 мес [10, 11]. Циторедуктивные операции в комбинации с внутрибрюшной гипертермической химиотерапией применяются у крайне ограниченной группы больных с низким индексом перитонеального карциноматоза, однако эффективность ставится под сомнение, поскольку у большинства больных развивается перитонеальный рецидив, а медиана выживаемости мало отличается от таковой при паллиативном лекарственном лечении. Относительно новым методом паллиативного лечения больных с перитонеальным карциноматозом является внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением — ВАХД (от англ. — PIPAC), которая представляет собой способ малоинвазивного введения цитостатиков в брюшную полость в виде мелкодисперсного аэрозоля под давлением. ВАХД предусматривает проведение повторных процедур между циклами химиотерапии и позволяет объективно оценивать эффективность проводимого лечения по данным повторных лапароскопий и биопсии брюшины. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» — первый в России центр, который реализует программу лечения больных перитонеальным карциноматозом, применяя метод ВАХД в рамках клинического исследования 2-й фазы. На сегодняшний день накоплен уникальный опыт по лечению больных РЖ с перитонеальным карциноматозом.

Материал и методы

По состоянию на декабрь 2021 г. проведено 552 процедуры ВАХД у 226 больных РЖ с перитонеальным карциноматозом, что позволяет не только оценить эффективность этого метода в комбинации с системной химиотерапией, но и определить основные факторы прогноза при проведении сочетанной системной и внутрибрюшной химиотерапии при первичном диссеминированном РЖ (таблица).

Возраст больных варьировал от 22 до 78 лет (средний возраст 49 лет). В обследуемой группе было 127 (56,2%) женщин и 99 (43,8%) мужчин. Диффузный тип опухоли с наличием перстневидных клеток был диагностирован у 92% больных, кишечный — у 6,2%, еще 2,2% пришлось на иные подтипы, к которым мы отнесли неклассифицируемые и смешанные. По локализации первичной опухоли в желудке больных распределили следующим образом: субтотальное проксимальное поражение установлено у 27% больных, субтотальное дистальное поражение — у 16%, у 52,2% больных выявлено тотальное поражение желудка. Прочие локализации опухоли в желудке составили менее 5%.

На старте лечения перитонеальный карциноматоз был верифицирован при помощи диагностической лапароскопии у 60% больных, эксплоративная лапаротомия выполнена у 18%. У 22,6% больных диагноз карциноматоза установлен на основании лучевых методов исследования. Лапароскопическое исследование не проводилось на старте лечения в том случае, если пациенты обращались в МНИОИ уже после диагностики карциноматоза и начала системной химиотерапии в других лечебных уч-

реждениях, но это не являлось противопоказанием к применению метода ВАХД.

Согласно протоколу исследования, больным РЖ с подтвержденным перитонеальным карциноматозом на первом этапе проводили стадирующую лапароскопию с целью морфологической верификации карциноматоза и оценки его распространенности (PCI — Peritoneal Cancer Index) с последующим назначением 4 курсов системной химиотерапии по одному из комбинированных режимов: XELOX, FOLFOX или FLOT (отдельные больные в исследовании получили режимы CF или DCF по месту жительства). По завершении системной химиотерапии выполняли контрольное обследование, которое включало стандартные лабораторные анализы (общий и биохимический анализы крови), исследование крови на онкомаркеры, такие как РЭА, СА-19.9, СА-72.4 (если были повышены исходно), КТ органов грудной клетки и брюшной полости (или ПЭТ-КТ), ЭГДС и УЗИ шейно-надключичных зон. При удовлетворительном общем статусе (ECOG \leq 2), отсутствии экстраперитонеальных метастазов в условиях торакоабдоминального хирургического отделения выполняли сеанс ВАХД с препаратами цисплатин (7,5—30 мг/м²) и доксорубин (1,5—6 мг/м²), интервал между сеансами составил 6—8 нед. В ходе лапароскопической процедуры ВАХД проводили оценку распространенности перитонеального карциноматоза по общепринятой системе с оценкой PCI (Sugarbaker и соавт., 1995) и брали несколько фрагментов пораженной париетальной брюшины для оценки лечебного патоморфоза. Между сеансами ВАХД продолжали 2—4 курса системной химиотерапии по ранее проводимым схемам. Количество курсов и интервал зависели от режима системной химиотерапии (2 курса при 3-недельных режимах и 4 курса при 2-недельных). Согласно протоколу, предполагалось проведение не менее 3 сеансов ВАХД, однако фактическое число процедур определялось их эффективностью и переносимостью.

Методика внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия — малоинвазивная процедура, которая проводится под общей комбинированной анестезией с ИВЛ. Лапароскопический доступ осуществляли с помощью оборудования Karl Storz открытым способом. В стандартной точке по срединной линии, ниже или выше уровня пупочного кольца или в размеченной точке устанавливали первый троакар диаметром 11 мм и длиной не менее 10,5 см. Накладывали пневмоперитонеум — 12 мм рт.ст. Под контролем лапароскопа устанавливали второй троакар диаметром 10—12 мм в левой боковой области (при отсутствии спаечного процесса в этой зоне) и проводили тщательную ревизию брюшной полости, малого таза. При наличии асцита осуществляли его эвакуацию, объем асцита фиксировали в регистрационную карту. Подсчитывали индекс перитонеального карциноматоза (PCI), исходя из размеров опухолевых имплантов и количества пораженных областей с записью в регистрационную карту. С помощью биопсийных щипцов выполняли многоточковую биопсию измененных участков париетальной брюшины (3—4 фрагмента) диаметром не менее 0,5 см. На следующем этапе подключали специальную форсунку (Медицинское изделие «Форсунка механическая» производства ООО «Отдел Инноваций»

Общая характеристика клинических наблюдений

Characteristics of clinical cases

Характеристика	Число больных	%
Пол:		
мужской	107	47,3
женский	119	52,6
Возраст, лет:		
моложе 40	42	18,6
40—60	148	65,4
старше 60	36	15,9
Локализация опухоли желудка:		
субтотальное проксимальное	61	26,9
субтотальное дистальное	36	15,9
тотальное поражение	118	52,2
другие	11	4,9
Гистологический тип:		
диффузный	207	91,6
кишечный	14	6,2
прочие	5	2,2
Объем диагностики:		
лапароскопия	134	59,3
лапаротомия	41	18,1
КТ/УЗИ	51	22,6
РСГ:		
менее 10	126	55,7
10—18	64	28,3
более 18	36	15,9
Асцит:		
да	66	29,2
нет	160	70,8
Ответ на химиотерапию:		
частичный (PR)	54	23,9
стабилизация (SD)	119	52,7
прогрессирование (PD)	53	23,4
Лечебный патоморфоз (2 и более PIPAC), n=128:		
PRGS 1	35	27,3
PRGS 2	51	39,8
PRGS 3	34	26,6
PRGS 4	8	6,3

(Россия)) к магистрали высокого давления посредством соединения типа Луер Лок и устанавливали в один из троакаров. Свободный конец магистрали подключали к колбе инжектора высокого давления (Medrad) объемом 200 мл. После настройки параметров инжектора (30—35 мл/мин) в брюшную полость под давлением с помощью магистрали, подключенной к колбе инжектора, вводили растворы химиопрепаратов: цисплатин (7,5—30 мг/м²), разведенный в 150 мл изотонического раствора, и доксорубин (1,5—6 мг/м²), — в 50 мл изотонического раствора. Введение растворов в брюшную полость проводили в течение 7—10 мин с контролем по видеомонитору. При прохождении через форсунку растворы поступали в брюшную полость в виде мелкодисперсного аэрозоля. По завершении распыления выдерживали время экспозиции в течение 30 мин. На заключительном этапе выполняли контроль гемостаза зон биопсии. Десуффляцию осуществляли через закрытую систему сброса медицинских газов с ушиванием троакарных ран через все слои. После окончания опера-

ции больного экстубировали, в ясном сознании на самостоятельном дыхании переводили на несколько часов в палату пробуждения. В 1-е сутки больные были полностью активизированы. Проводили контроль лабораторных показателей, разрешали пероральное питание в полном объеме с сохранением инфузионной терапии до 3 сут в объеме до 1500 мл. При отсутствии изменений в показателях крови и общего статуса на 3-и сутки больного выписывали из стационара для продолжения системной химиотерапии по прежней схеме. Начало системной химиотерапии допускалось через неделю после процедуры ВАХД.

Результаты

За период с 2014 по 2021 г. 226 больным РЖ с синхронным перитонеальным карциноматозом проведено 552 процедуры ВАХД. По 1 сеансу получили 69 (30,5%) больных, 2—4 сеанса — 139 (61,5%), более 5 сеансов — 18 (7,9%). Средний срок пребывания в стационаре занимал 4 дня.

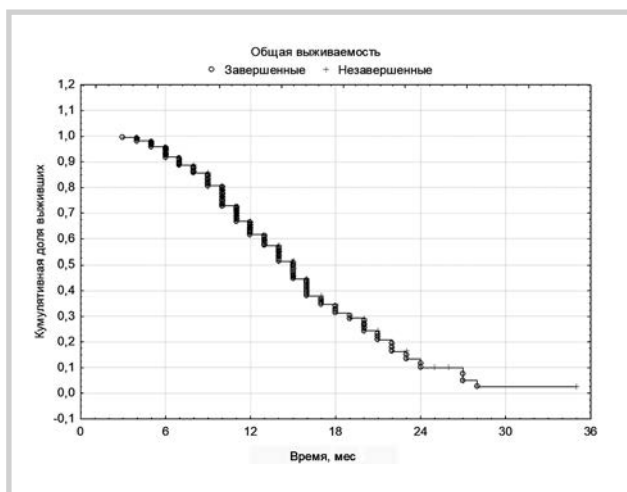


Рис. 2. Кривая общей выживаемости больных.
Fig. 2. Overall survival rates in patients.

Средний показатель PCI на старте лечения составил 10,3. Исходный PCI менее 10 был в 55,7% случаев, PCI 10—18 — в 28,3% случаев, PCI более 18 — в 16%. У 66 (30%) больных на старте лечения определялся асцит. Средний объем асцита составил 1282 мл (от 50 до 8000 мл).

При оценке клинического ответа опухоли на проводимую системную химиотерапию, по данным эндоскопического исследования и лучевых методов диагностики, полных ответов зафиксировано не было. Частичная резорбция опухоли (PR) была отмечена в 54 (23,9%) наблюдениях, стабилизация процесса (SD) — в 119 (52,7%). У 53 (23,4%) пациентов констатировано дальнейшее прогрессирование процесса (PD).

Лечебный патоморфоз в перитонеальных очагах по системе PRGS (Peritoneal Regression Grading Score) оценен у 128 больных (рис. 1, на цв. вклейке), получивших 2 сеанса и более ВАХД. По данным повторной биопсии при оценке лечебного патоморфоза по системе PRGS полный морфологический ответ (PRGS) зафиксирован у 35 (27,3%) больных, выраженный (PRGS 2) — у 51 (39,8%) пациента, слабый патоморфоз (PRGS 3) — у 34 (26,6%) и отсутствие ответа (PRGS 4) — у 8 (6,3%). У 19 больных с исходно низким PCI (менее 7) после проведения сочетанной системной и внутрибрюшной химиотерапии удалось выполнить циторедуктивные операции по удалению первичного очага (конверсионная хирургия).

Анализ нежелательных явлений проводили в соответствии с принятой шкалой NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events NCI-CTCAE). Нежелательные явления той или иной степени тяжести зафиксированы в 172 случаях после 552 процедур ВАХД. Наиболее частым наблюдаемым осложнением в 1-е сутки после операции была боль разной степени выраженности в области установки лапароскопических инструментов, купируемая приемом анальгетиков, в редких случаях требующая назначения опиоидов (СТСАЕ 2). В 50% наблюдений на следующие сутки после процедуры отмечалась гипертермия вплоть до гектической, купируемая антипиретической терапией (СТСАЕ 2), что являлось проявлением неспецифического химического перитонита. В 1 наблюдении во время биопсии отмечена перфора-

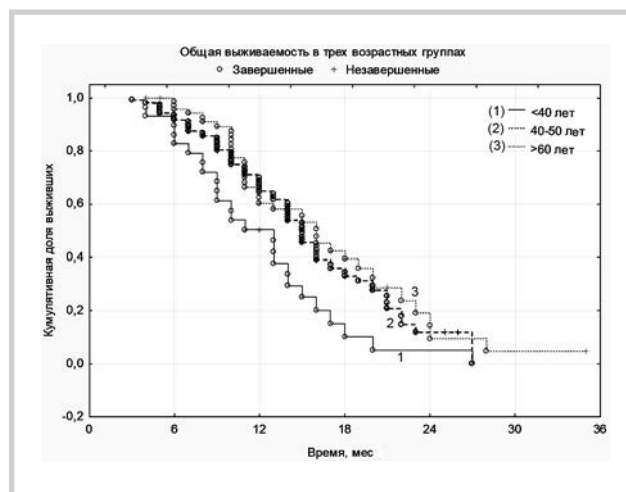


Рис. 3. Кривые общей выживаемости в зависимости от возраста: до 40 лет; 40—60 лет; старше 60 лет.

Fig. 3. Overall survival rates in relation to age: <40 years; 40—60 years; >60 years.

ция диафрагмы с развитием карбокситоракса, вследствие чего было выполнено ушивание дефекта и дренирование левой плевральной полости. В 2 (1,2%) наблюдениях на этапе лапароскопии была десерозирована тонкая кишка, что потребовало лапароскопического ушивания дефекта стенки. В 2 (0,36%) случаях развились тяжелые осложнения, приведшие к летальному исходу. В первом случае причиной явилось ущемление петли тонкой кишки с развитием анаэробной инфекции мягких тканей передней брюшной стенки. Еще в одном случае отмечена отсроченная перфорация стенки тонкой кишки с развитием перитонита (СТСАЕ 5).

Медиана общей выживаемости для всей группы больных составила 15 мес, 1-годовая выживаемость — 66,2% (рис. 2). В группе больных, получивших 2 сеанса и более ВАХД, медиана составила 16 мес, 1-годовая выживаемость — 73,3%. При сравнении с группой исторического контроля, где в которой больные получали только паллиативную системную химиотерапию, зафиксировано двукратное увеличение медианы общей выживаемости с 7 до 15 мес.

В качестве факторов прогноза выживаемости были изучены такие параметры, как возраст больных, исходный индекс PCI, наличие асцита, лечебный патоморфоз в биоптатах брюшины, а также ответ на системную химиотерапию (монофакторный анализ).

Все больные были условно разделены на 3 возрастные подгруппы: до 40 лет, от 40 до 60 и старше 60 лет. Сравнительный анализ показал, что выживаемость больных в возрасте до 40 лет составила лишь 11,2 мес и была достоверно ниже, чем в других возрастных группах ($p=0,005$). Медиана выживаемости составила 11,2; 15 и 16 мес соответственно (рис. 3).

Следующим фактором прогноза, который представляется клинически значимым, является исходное значение PCI (на первом сеансе ВАХД). Все больные были условно подразделены на 3 прогностические подгруппы: PCI менее 10, PCI 10—18, PCI более 18. Медиана общей выживаемости больных с низким значением PCI (менее 10) составила 15 мес, в группе PCI 10—18 — 14,6 мес, а у больных с высоким значением PCI (более 18) медиана выживаемости

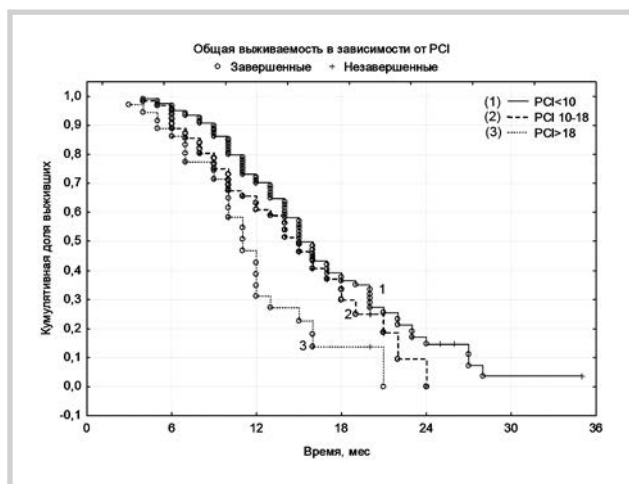


Рис. 4. Кривые общей выживаемости в зависимости от значения PCI на первом сеансе: PCI менее 10; PCI 10—18; PCI более 18.

Fig. 4. Overall survival rates in relation to PCI at the first PIPAC session: PCI <10; PCI 10—18; PCI >18.

была лишь 11 мес, причем достоверно ниже, чем в группе с низкими значениями PCI ($p=0,002$, log-rank) (рис. 4).

Была проведена оценка отдаленных результатов у больных РЖ с перитонеальным канцероматозом в зависимости от наличия или отсутствия асцита на первом сеансе ВАХД. При отсутствии асцита медиана общей выживаемости была достоверно выше и составила 16 мес, 1-годовая выживаемость — 72,5%, в то время как при наличии асцита — 12 мес и 50,5% соответственно (рис. 5). Разница статистически достоверна ($p=0,00004$, log-rank). Тем не менее на фоне применения ВАХД снижение объема асцитической жидкости на втором сеансе отмечено у 64,3% больных, что свидетельствует о хорошем симптоматическом эффекте данной процедуры.

При оценке выживаемости в зависимости от степени лечебного патоморфоза в очагах брюшины (PRGS) на втором сеансе ВАХД достоверных различий между группами не получено (рис. 6). Медиана выживаемости у больных с PRGS 1 составила 16,4 мес, 1-годовая выживаемость — 72,3%, а 1-годовая выживаемость у больных с PRGS 2, PRGS 3, PRGS 4 — 76,5; 65,5 и 62,5% соответственно, медиана выживаемости во всех трех группах была 15 мес (различия недостоверны).

Еще одним важным фактором прогноза был ответ на системную терапию, поскольку у всех больных имелась неудаленная первичная опухоль. Медиана выживаемости больных с частичным ответом составила 18,1 мес, при стабилизации процесса — 14 мес, а в случае прогрессирования — 12,9 мес (рис. 7). Различия между группами частичного ответа (PR) и прогрессирования (PD) статистически достоверны ($p=0,004$, log-rank).

Обсуждение

Перитонеальная диссеминация является одним из наиболее неблагоприятных вариантов метастазирования РЖ. Несмотря на достижения современной лекарственной терапии, расширение арсенала доступных опций за счет включения в действующие рекомендации новых антиангиогенных препаратов и ингибиторов контрольных точек, результаты пал-

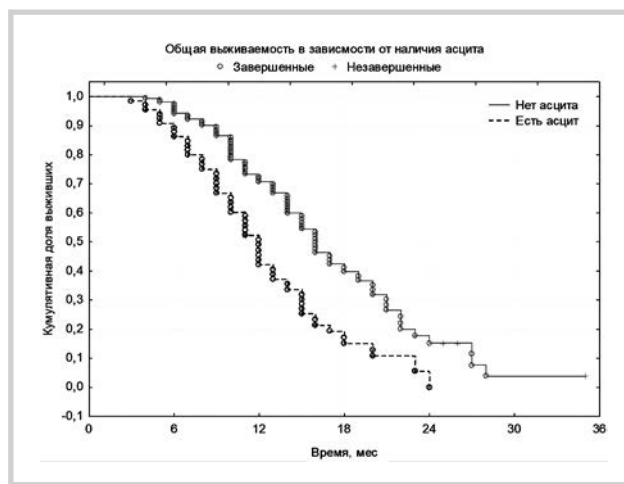


Рис. 5. Кривые общей выживаемости в зависимости от наличия асцита на первом сеансе ВАХД.

Fig. 5. Overall survival rates in relation to the first PIPAC session.

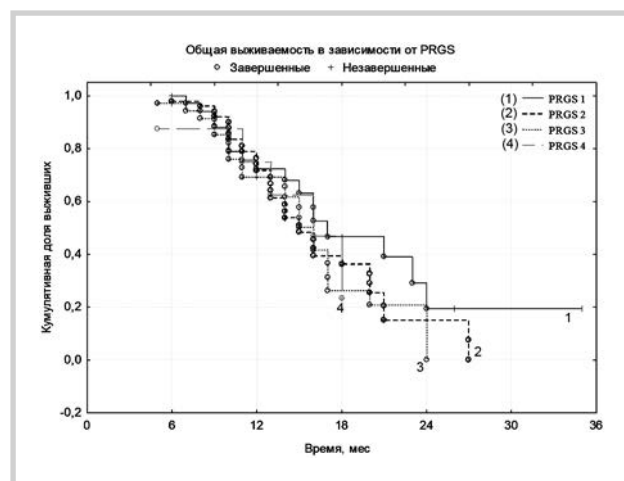


Рис. 6. Кривые общей выживаемости в зависимости от степени лечебного патоморфоза по шкале PRGS.

Fig. 6. Overall survival rates in relation to pathologic response to treatment according to PRGS.

лиативного лекарственного лечения РЖ остаются малоудовлетворительными. Медиана выживаемости больных с диссеминированным РЖ, по данным крупных серий, не превышает 10—12 мес. В связи с этим продолжается поиск эффективных методов локорегионарного воздействия на брюшину, что позволяет рассчитывать на повышение общей эффективности проводимого лечения за счет лучшего контроля именно перитонеального компонента опухолевого процесса.

Одним из относительно новых методов внутрибрюшной химиотерапии является ВАХД (PIPAC). В рамках клинического исследования второй фазы мы впервые разработали и реализовали протокол сочетанного применения системной и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при первичном диссеминированном РЖ в качестве первой линии терапии. Опыт лечения 226 больных продемонстрировал безопасность метода ВАХД, тяжелые послеоперационные осложнения возникли лишь у единичных больных, причиной которых явился лапароскопический

доступ, а не внутривенное введение химиопрепаратов. Послеоперационная летальность составила менее 0,4%.

По результатам повторной биопсии очагов с брюшины полный и выраженный лечебный патоморфоз на втором сеансе ВАХД зафиксирован почти у 70% больных. Применение сочетанной системной и внутривенной химиотерапии позволило увеличить медиану выживаемости больных до 15 мес (16 мес для больных, получивших более 1 сеанса) по сравнению с группой исторического контроля.

Так, опубликованный в 2017 г. метаанализ рандомизированных исследований по применению HIPEC при РЖ, обобщивший 30-летний опыт использования данной технологии, приводит медиану выживаемости для диссеминированной группы лишь 11,1 мес [12]. По данным немецкого национального регистра, медиана общей выживаемости 235 больных с диссеминированным РЖ, перенесших циторедуктивные операции в комбинации с HIPEC, составила 13 мес [13]. Результаты самостоятельной паллиативной химиотерапии еще скромнее. По данным публикаций, в которых оценивалась выживаемость больных РЖ именно с перитонеальным карциноматозом, которые получали паллиативное лекарственное лечение, медиана выживаемости не превышала 7,7–9,7 мес [2, 14].

По данным монофакторного анализа неблагоприятными факторами прогноза при проведении сочетанной системной и внутривенной химиотерапии являются молодой возраст (до 40 лет), высокий PCI на старте лечения (более 18), наличие асцита, а также отрицательная динамика со стороны первичного опухолевого процесса на фоне системной химиотерапии. Последнее обстоятельство позволяет сделать вывод, что применение внутривенной химиотерапии оправдано лишь при достижении контроля над первичным очагом на фоне системной химиотерапии.

Следует особо отметить, что у 19 больных с исходно низким PCI (менее 7) после проведения сочетанной системной и внутривенной химиотерапии удалось выполнить циторедуктивные операции по удалению первичного очага (конверсионная хирургия).

Мы получили результаты, которые не имеют мировых аналогов, поскольку опубликованные на сегодняшний день исследования по применению RIPC при РЖ включают небольшие и гетерогенные серии наблюдений, в которых пациенты получали 2 и более линии химиотерапии до включения в программу ВАХД [15, 16]. Так, в работе М. Alyami и соавт. [16] был представлен опыт 163 процедур RIPC у 42 больных РЖ. Среднее значение PCI составило 17. Почти половина больных до проведения ВАХД получила 2 и более линии химиотерапии. Частота осложнений СТСАЕ III, IV составила 6,1 и 3,1% соответственно, послеоперационная летальность — 4,7% (2 из 42). Причиной смерти послужила ТЭЛА и кишечная непроходимость. Медиана общей выживаемости была 19,1 мес. У 6 (14,3%) больных удалось выполнить циторедуктивные операции. В целом описанные в данной публикации результаты соответствуют таковым в нашем исследовании, однако речь идет о селективной

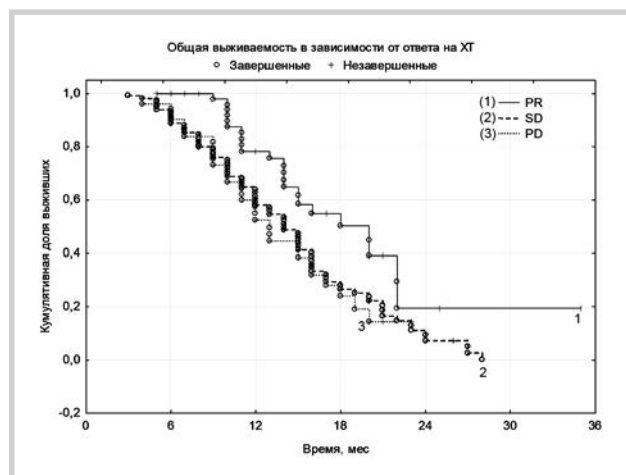


Рис. 7. Кривые общей выживаемости в зависимости от ответа на системную химиотерапию (PR, SD, PD).

Fig. 7. Overall survival rates in relation to response to systemic chemotherapy (PR, SD, PD).

группе больных, длительно получавших системную химиотерапию, в то время как в наш анализ включались первичные пациенты, у которых сеансы ВАХД были реализованы на фоне первой линии системной химиотерапии.

Заключение

Таким образом, сочетанная системная и внутривенная аэрозольная химиотерапия является безопасным и эффективным методом паллиативного лечения больных с первичным диссеминированным раком желудка. Применение этого метода продемонстрировало обнадеживающие результаты, увеличив медиану общей выживаемости по сравнению с указанной в источниках литературы и группой исторического контроля (медиана выживаемости составила 7 мес), однако для окончательного суждения об эффективности предложенного метода необходимо проведение рандомизированных исследований.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — В.М. Хомяков, А.Б. Рябов, А.Б. Уткина, Д.Д. Соболев, А.В. Чайка, А.К. Кострыгин, С.А. Аксенов, Л.В. Болотина, О.С. Кузнецова, А.Д. Каприн

Сбор и обработка материала — В.М. Хомяков, А.Б. Уткина, Д.Д. Соболев, А.В. Чайка, А.К. Кострыгин, С.А. Аксенов, О.С. Кузнецова

Статистическая обработка — В.М. Хомяков, А.Б. Уткина

Написание текста — В.М. Хомяков, А.Б. Уткина

Редактирование — В.М. Хомяков

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence

and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.

<https://doi.org/10.3322/caac.21609>

2. Koemans WJ, Lurvink RJ, Grootsholten C, Verhoeven RHA, de Hingh IH, van Sandick JW. Synchronous peritoneal metastases of gastric cancer origin: incidence, treatment and survival of a nationwide Dutch cohort *Gastric Cancer*. 2021;24(4):800-809. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01160-1>
3. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, Squires MH, Poultides GA, Fields RC, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg*. 2014;219(4):664-675. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.062>
4. Chia NY, Tan P. Molecular classification of gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;27(5):763-769. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw040>
5. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449-456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
6. 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(1):10-18. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0749-y>
7. Ikoma N, Blum M, Chiang YJ, Estrella JS, Roy-Chowdhuri S, Fournier K, Mansfield P, Ajani JA, Badgwell BD. Yield of staging laparoscopy and lavage cytology for radiologically occult peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4332-4337. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5409-7>
8. De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol*. 2014;110(3):291-297. <https://doi.org/10.1002/jso.23632>
9. 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*. 2010;17(12):3173-3180. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1183-0>
10. Shiozaki H, Elimova E, Slack RS, Chen HC, Staerckel GA, Sneige N, Shimodaira Y, Sagebiel T, Lee JH, Bhutani MS, Das P, Mansfield PF, Estrella JS, Badgwell BD, Ajani JA. Prognosis of gastric adenocarcinoma patients with various burdens of peritoneal metastases. *J Surg Oncol*. 2016;113(1):29-35. <https://doi.org/10.1002/jso.24087>
11. Gill RS, Al-Adra DP, 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;104(6):692-698. <https://doi.org/10.1002/jso.22017>
12. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.03.030>
13. Rau B, Brandl A, Piso P, Pelz J, Busch P, Demtröder C, Schüle S, Schlitt HJ, Roitman M, Tepel J, et al; Peritoneum Surface Oncology Group and members of the StuDoQ|Peritoneum Registry of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV). Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer*. 2020;23(1):11-22. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00978-0>
14. Boerner T, Graichen A, Jeiter T, Zemann F, Renner P, März L, Soeder Y, Schlitt HJ, Piso P, Dahlke MH. CRS-HIPEC prolongs survival but is not curative for patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3972-3977. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5306-0>
15. Ploug M, Gravensen M, Pfeiffer P, Mortensen MB. Bidirectional treatment of peritoneal metastasis with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) and systemic chemotherapy: a systematic review. *BMC Cancer*. 2020;20(1):105. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6572-6>
16. Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, Laplace N, Villeneuve L, Passot G, Bakrin N, Kepenekian V, Glehen O. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(1):123-127. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.05.021>

Поступила 16.01.2022

Received 16.01.2022

Принята в печать 25.01.2022

Accepted 25.01.2022

К статье *В.М. Хомякова и соавт.* «Результаты сочетанной системной и внутривнутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением у больных раком желудка с синхронным перитонеальным карциноматозом»

To the article by *V.M. Khomyakov, et al.* «Results of systemic chemotherapy in combination with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in patients with gastric cancer and synchronous peritoneal carcinomatosis»

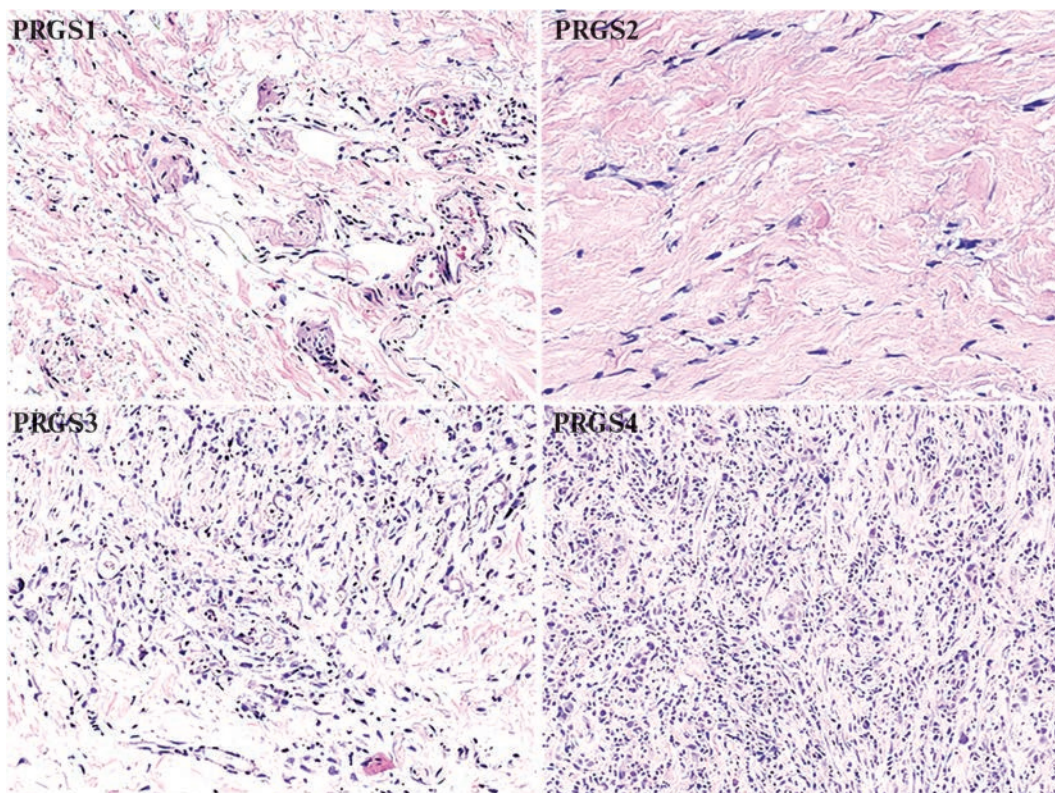


Рис. 1. Примеры образцов париетальной брюшины после лечения с различной степенью патоморфологического ответа по системе PRGS (Peritoneal Regression Grading Score).

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 1. Samples of parietal peritoneum after treatment with different pathologic tumor response according to PRGS (Peritoneal Regression Grading Score).

H&E, $\times 200$.