УДК 616.33-006.6-089
ББК 55.694.133.2-59
DOI: 10.31917/2602149

КОНВЕРСИОННАЯ ХИРУРГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА С СИНХРОННОЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ДИССЕМИНАЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

М.Ю. Ревтович

THE CONVERSION SURGERY FOR GASTRIC CANCER WITH SYNCHRONOUS PERITONEAL DISSEMINATION

М.Ю. Ревтович
Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, проректор по научной работе учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». 220083, г. Минск, Республика Беларусь, пр. Дзержинского, 83, корп 1.

M.Yu. Reutovich
D. Sc. (Med.), Assoc. Prof., Professor of the Department of Oncology with a course of advanced training and retraining, Vice-Rector for Scientific Work, Belarusian State Medical University. Republic of Belarus, 220083 Minsk, Dzerzhinsky ave., 83, 1.

В статье приведен анализ научных публикаций, посвященных результатам реализации принципа конверсионной хирургии при лечении рака желудка с синхронной перитонеальной диссеминацией. Подчеркивается важность комплексного подхода, включающего применение комбинации дооперационного лекарственного лечения с оценкой его эффекта, рестадированием опухолевого процесса при определении показаний для последующей циторедуктивной операции в сочетании с перфузионной термохимиотерапией и послеоперационным интраперитонеальным и системным введением цитостатиков. Отмечено преимущество активной тактики ведения рассматриваемой категории пациентов (конверсионной хирургии) для получения приемлемых отдаленных результатов лечения и улучшения прогноза клинического течения метастатического рака желудка.

Ключевые слова: *метастатический рак желудка, конверсионная хирургия, синхронная перитонеальная диссеминация.*

The article provides an analysis of scientific publications devoted to the results of the implementation of the principle of conversion surgery in the treatment of gastric cancer with synchronous peritoneal dissemination. The importance of an integrated approach is emphasized, including the use of a combination of preoperative drug treatment with an assessment of its effect, restaging in determining indications for subsequent cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and postoperative intraperitoneal and systemic administration of cytostatics. The advantage of active strategy of the considered category of patients (conversion surgery) for obtaining acceptable long-term treatment results and improving the prognosis of the clinical course of metastatic gastric cancer is noted.

Key words: *metastatic gastric cancer, conversion surgery, synchronous peritoneal dissemination.*

Введение

Развитие перитонеальной опухолевой диссеминации является характерной чертой клинического течения рака желудка. Ее появление определяет неблагоприятный прогноз течения опухолевого процесса с медианой выживаемости, не превышающей 3–6 мес в отсутствие противоопухолевого лечения [1]. Из-за скрытого течения рак желудка зачастую диагностируется уже в метастатической стадии (метастатический рак желудка – мРЖ), когда перитонеальная диссеминация уже имеет место на момент проведения хирургического лечения или развивается в течение 6 мес с момента его проведения. Именно такой вариант диссеминированного опухолевого поражения брюшины определяется в литературе как синхронная перитонеальная диссеминация (СПД) или синхронные перитонеальные метастазы [2]. Традиционный подход к лечению данной категории пациентов, предполагающий применение системной лекарственной терапии, продемонстрировал свою недостаточную эффективность [3, 4]. Среди причин отсутствия эффекта лечения в литературе указываются сложности доставки противоопухолевых лекарственных средств в диссеминаты благодаря наличию гематоперитонеального барьера и их слабой васкуляризации [5]. В связи с этим в основе современной стратегии лечения перитонеального канцероматоза различной этиологии, в том числе и мРЖ с СПД, лежит концепция регионарного воздействия в виде циторедуктивных операций и внутрибрюшной химиотерапии [6].

Возможности циторедуктивного хирургического лечения

Начиная с 1990-х гг., в ряде клиник при лечении мРЖ с СПД стала применяться циторедуктивная хирургия в комбинации с перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапией (от англ. Hyperthermic IntraPEritoneal Chemotherapy – HIPEC) [7]. Данный вариант противоопухолевого лечения позволил суммировать канцерицидный эффект гипертермии с аналогичным действием вводимых в брюшную полость цитостатиков и механическим удалением свободных опухолевых клеток из брюшной полости в процессе проведения гипертермической перфузии [8, 9]. Положительный опыт, продемонстрированный в ряде когортных исследований, послужил импульсом к дальнейшей оценке эффективности комплексного лечения, представляющего собой комбинацию циторедуктивной гастрэктомии в сочетании с перитонэктомией, мультиорганными резекциями (при наличии соответствующих показаний) и HIPEC [10, 11]. В частности, в исследовании GYMSSA (NCT00941655) было продемонстрировано, что выполнение максимальной циторедукции, соответствующей индексу CC-0 (о нем см. ниже), в комбинации с HIPEC и системной полихимиотерапией (ПХТ) позволило более чем в 2 раза увеличить медиану общей выживаемости – с 4,3 мес (после системной ПХТ) до 11,3 мес (после циторедуктивной операции+HIPEC) [12].

В ряде исследований было продемонстрировано, что циторедуктивное хирургическое лечение в комбинации с HIPEC обладает преимуществами не только по сравнению с пациентами, у которых применялось только системное лекарственное лечение, но и с группой пациентов, у которых были выполнены паллиативные гастрэктомии с послеоперационной химиотерапией [13, 14]. Это подчеркивает необходимость применения активной тактики лечения пациентов с мРЖ с СПД ввиду несомненных преимуществ по сравнению с традиционным подходом, заключающемся в системном лекарственном лечении. Также было продемонстрировано, что комбинация циторедуктивной хирургии с системной ПХТ не позволила достичь выживаемости, сопоставимой с таковой при использовании комбинации «циторедуктивная хирургия+HIPEC». К аналогичному выводу пришли T. Boerner et al., продемонстрировавшие увеличение продолжительности жизни после циторедуктивной гастрэктомии в сочетании с HIPEC и системной ПХТ в сравнении с пациентами, у которых HIPEC не использовалась [15]. Оцениваемые показатели составили соответственно: медиана общей выживаемости 17,2 мес (95% ДИ 10,1–24,2) и 11,0 мес (95%ДИ 7,4–14,6), двухлетняя общая выживаемость – 35,8% и 16,9% (p=0,004). Согласно результатам проспективного рандомизированного исследования X.J. Yang et al., отмечено практически двукратное увеличение медианы общей выживаемости с 6,5 мес (95% ДИ 4,8–8,2) до 11,0 мес (95% ДИ 10,0–11,9 (p=0,046) после применения циторедуктивных операций в сочетании с HIPEC по сравнению с аналогичным объемом лечения в отсутствии гипертермической перфузии [16]. Аналогичный вывод был сделан P.E. Bonnot et al., в исследовании которых показатели трех- и пятилетней выживаемости после применения циторедуктивного хирургического лечения с HIPEC и без таковой составили соответственно: общая выживаемость – 26,2% и 19,9% против 10,8% и 6,4% (p=0,005); выживаемость, свободная от прогрессирования – 20,4% и 17,1% против 5,9% и 3,8% (p=0,001) [14]. Немаловажно и то, что дополнение циторедуктивного хирургического лечения мРЖ интраперитонеальной химиотерапией, а именно HIPEC, не сопровождалось существенным увеличением осложнений лечения. Это было подтверждено как отдельными когортными исследованиями [17–20], так и результатами метаанализов [21–24].

Таким образом, как следует из вышеизложенного, выполнение циторедуктивной операции в виде паллиативной гастрэктомии, перитонэктомии является важной составляющей эффекта увеличения выживаемости пациентов с мРЖ с СПД. При этом проведение системного лекарственного лечения в

сочетании с локорегионарным воздействием в виде гипертермической перфузионной интраперитонеальной химиотерапии является второй неотъемлемой составляющей получения благоприятных отдаленных результатов лечения.

Наиболее наглядно изложенное выше отражено в исследовании X. Geng et al. [25], результаты которого могут быть тезисно представлены следующим образом:

1. Выполнение паллиативной гастрэктомии без последующей системной ПХТ не дает выигрыша в показателях выживаемости в сравнении с изолированным применением системной ПХТ – медианы общей выживаемости при обоих вариантах лечения составили 7,0 мес (p=0,691);

2. Комбинация циторедуктивной гастрэктомии с послеоперационной системной ПХТ сопровождается увеличением показателей одно- и двухлетней общей выживаемости в сравнении с изолированным применением системной ПХТ: однолетняя ОВ – 49,8% и 28,8%, двухлетняя – 21,5% и 9,7% соответственно (p<0,001);

3. Наилучшие результаты были отмечены при трехкомпонентном подходе, предполагающем проведение хирургического лечения, HIPEC и послеоперационной системной ПХТ: медиана общей выживаемости составила при этом 17 мес, что выше чем при комбинации паллиативной гастрэктомии с системной ПХТ – 15 мес, HIPEC+ПХТ (без хирургического лечения) – 13 мес, после ПХТ, симптоматического лечения или только паллиативной гастрэктомии медианы общей выживаемости составили 7 мес.

Пациенты, страдающие мРЖ с СПД, представляют собой достаточно разнородную когорту, степень распространенности опухолевого процесса по различным отделам брюшной полости в которой колеблется в достаточно широких пределах – от единичных диссеминатов, располагающихся в одной или двух областях брюшной полости, до тотального поражения брюшины, сопровождающегося нарушением пассажа по кишечнику, уродинамики и т.д. В связи с этим именно распространение опухолевых диссеминатов по различным отделам брюшной полости, равно как и наличие осложнений опухолевого процесса, должно быть принято во внимание при определении показаний для циторедуктивного хирургического лечения в сочетании с HIPEC. Распространенность диссеминации может быть оценена путем определения значения перитонеального опухолевого индекса (ПОИ), введенного P.H. Sugarbaker в 1998 г. – этот индекс чаще всего используется для этих целей [26]. ПОИ представляет собой производное размеров опухолевых диссеминатов и их распространенности по зонам брюшной полости (максимальное значение при распространенном опухолевом поражении – 39). Очевидно, что при распространенном опухолевом процессе, когда значения ПОИ приближаются к 39, выполнение циторедуктивного хирургического лечения нецелесообразно. В случае менее распространенного диссеминированного поражения брюшины возможности проведения циторедуктивного лечения определяются так называемым «критическим» значением ПОИ, превышение которого свидетельствует о нецелесообразности на момент его определения циторедуктивного лечения в сочетании с интраперитонеальной и/или системной ПХТ. «Критические» значения ПОИ существенно отличаются для разных нозологий [2, 15].

По мере накопления опыта лечения мРЖ с СПД «критические» значения ПОИ претерпели существенные изменения в сторону их снижения. Так, в 2010 г. группой французских исследователей на основании результатов лечения 159 пациентов с интраперитонеально диссеминированным мРЖ было рекомендовано использовать в качестве критического значение ПОИ, равное 12 [10]. В дальнейшем I. Manzanedo et al. сообщили о целесообразности двукратного снижения «критического» значения ПОИ для мРЖ [27]. В частности, наилучшие результаты наблюдались у пациентов с мРЖ с СПД, если ПОИ не превышал 6 – медиана общей выживаемости 26,1 мес, одно-, трех- и пятилетняя выживаемость соответственно 88,7%, 46,8% и 46,8%, что статистически значимо отличалось от пациентов, ПОИ которых составил 6 и более – медиана общей выживаемости у них составила 18,9 мес, одно-, трех- и пятилетняя выживаемость соответственно – 70,4%, 15,1% и 0. Результаты исследований, опубликованных в дальнейшем, подтвердили данный вывод [2, 28].

В связи с вышесказанным, на сегодняшний день превышение так называемого «критического значения» ПОИ выше 6 у пациентов с мРЖ свидетельствует о нецелесообразности выполнения циторедуктивного хирургического лечения в сочетании с HIPEC [2, 13, 28]. Закономерно возникает вопрос о тактике ведения данной категории пациентов, которые, к сожалению, составляют большинство среди всех больных мРЖ с СПД.

Конверсионная хирургия интраперитонеально диссеминированного мРЖ

Ранее были продемонстрированы преимущества проведения предоперационной ПХТ у пациентов без перитонеальной диссеминации, но с наличием опухолевых клеток по результатам цитологического исследования смывов с брюшины: выигрыш в показателях выживаемости был отмечен у пациентов, хирургическое лечение которых было проведено после предоперационной ПХТ при условии отсутствия системного прогрессирования опухолевого процесса и только в случае элиминации опухолевых клеток из смывов по результатам цитологического исследования [29, 30]. Эти исследования, наряду с появлением высокоэффективных режимов системного

лекарственного лечения, послужили основанием для оценки возможности применения предоперационной ПХТ (системной и/или интраперитонеальной) у больных мРЖ с СПД и значением ПОИ, превышающим 6, в качестве первого этапа противоопухолевого лечения.

Y. Yonemura et al. сообщили, что после двух процедур предоперационной HIPEC (с интервалом 1 мес) в 12% случаев было отмечено полное исчезновение диссеминатов на брюшине, снижение ПОИ с 14,3±10,2 (после первой процедуры HIPEC) до 10,8±10,5 (после второй процедуры HIPEC) ($p<0,05$), что позволило выполнить циторедуктивное хирургическое лечение, несмотря на исходно высокие значения ПОИ [31]. В дальнейшем о положительных результатах подобного двухэтапного лечения с использованием на первом этапе системной и/или интраперитонеальной химиотерапии было сообщено в целом ряде исследований [2, 31–33].

Данный подход – с проведением на первом этапе индукционной химиотерапии (системной и/или интраперитонеальной), – был обозначен в литературе термином «*конверсионная хирургия*» (в англоязычной литературе «*conversion surgery*»).

Конверсионная хирургия предполагает удаление как первичного очага, так и метастатических опухолей, при условии установленного по данным интраскопических методов исследования ответа на лекарственное лечение, проведенное на первом этапе. Ответ предполагает отсутствие прогрессирования канцероматоза с распространением на различные отделы брюшной полости в динамике наблюдения, снижение количества диссеминатов и/или уменьшение их размеров, отсутствие системного прогрессирования опухолевого процесса с появлением экстраперитонеальных метастазов, наличие признаков посттерапевтического патоморфоза по данным биопсии первичной опухоли и/или перитонеальных диссеминатов.

Важным условием реализации принципа конверсионной хирургии является наличие у пациента на момент постановки первичного диагноза только одного фактора из тех, что позволяют отнести опухолевый процесс к разряду метастатического [34]. Иными словами, сочетание перитонеальной диссеминации с отдаленными метастазами других локализаций свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и нецелесообразности выполнения конверсионного хирургического лечения [1, 13].

Оба компонента, лежащие в основе конверсионной хирургии (первый – системная и/или интраперитонеальная ПХТ, второй – циторедуктивная операция), являются одинаково важными для увеличения продолжительности жизни пациентов рассматриваемой категории, что убедительно продемонстрировано в упомянутом выше исследовании X. Geng et al. [25].

Проведение предоперационного лекарственного лечения преследует следующие цели: 1) снизить степень распространенности канцероматоза; 2) добиться эрадикации микрометастазов; 3) увеличить частоту выполнения полной циторедукции, предполагающей удаление первичной опухоли и отдаленных метастазов. Кроме того, развитие прогрессирования опухолевого процесса на фоне индукционной химиотерапии позволяет выделить когорту пациентов, хирургическое лечение которых нецелесообразно. С другой стороны, рестадирование опухолевого процесса, в том числе по результатам оценки посттерапевтических изменений при гистологическом исследовании биоптата первичной опухоли и/или перитонеальных диссеминатов либо после цитологически подтвержденной элиминации опухолевых клеток из перитонеальных смывов существенно повышает шансы пациента на выполнение полной циторедукции, что является принципиальным для мРЖ [35].

Резюмируя результаты целого ряда исследований, посвященных рассматриваемому вопросу, можно заключить, что реализация принципа конверсионной хирургии при лечении больных мРЖ с СПД, то есть в ситуации, когда ПОИ составляет 6 и более, предполагает использование двух подходов:

- проведение индукционной бидиректориальной химиотерапии, представляющей собой комбинацию интраперитонеальной нормотермической и системной ПХТ с обязательной оценкой эффекта и последующим решением вопроса о циторедуктивном хирургическом лечении с HIPEC [36];
- проведение индукционной бидиректориальной химиотерапии, включающей комбинацию одного или нескольких курсов лапароскопически-ассистированной HIPEC в сочетании с системной ПХТ с обязательной оценкой эффекта и последующим проведением хирургического лечения в комбинации с HIPEC [37].

Согласно результатам опубликованных исследований, использование конверсионной хирургии позволяет значительно увеличить когорту больных мРЖ с СПД, которым можно провести циторедуктивное хирургическое лечение, поскольку полная циторедукция без химиотерапии, предшествующей хирургическому лечению, может быть достигнута только у 30% пациентов [38].

Таким образом, важным условием реализации принципа конверсионной хирургии у больных мРЖ с СПД является оценка на первом этапе исходной степени распространенности опухолевого процесса (для выделения когорты пациентов с экстраперитонеальными метастазами). Следующим шагом к определению тактики ведения таких пациентов является оценка степени распространенности перитонеальной диссеминации по различным отделам полости брюшины, что предполагает определение числового значения ПОИ P.H. Sugarbaker (или использование аналогичной градационной системы) для объективного подхода к определению показаний к выполне-

нию циторедуктивного вмешательства в зависимости от величины ПОИ:

- ПОИ до 6 – на первом этапе возможно проведение циторедуктивного хирургического лечения с интраоперационной интраперитонеальной ПХТ (в том числе HIPEC) и послеоперационной системной ПХТ;
- ПОИ более 6 – в качестве первого этапа должна быть выбрана индукционная (интраперитонеальная и/или системная ПХТ).

В последнем случае возможность снижения степени распространенности канцероматоза в брюшной полости на фоне применения индукционной ПХТ (системной и/или интраперитонеальной) определяет необходимость и целесообразность рестадирования опухолевого процесса как в плане оценки степени посттерапевтической распространенности канцероматоза, так и в аспекте исключения наличия экстраперитонеальных метастазов на момент рестадирования. Данный подход является реальной предпосылкой расширения показаний к циторедуктивному хирургическому лечению мРЖ с СПД за счет пациентов, ответивших на лечение, когда значение ПОИ после рестадирования оказалось равным или ниже чем «критическое». Это, несомненно, делает более вероятным достижение полной циторедукции с последующим потенциальным влиянием на выживаемость рассматриваемой категории пациентов.

Вторым условием успешного применения принципа конверсионной хирургии у больных мРЖ с СПД является дооперационная оценка возможности достижения полной циторедукции. Это напрямую зависит от исходной степени распространенности канцероматоза. При лечении диссеминированных опухолевых поражений брюшины для оценки выполненной циторедукции предложено использовать индекс полноты циторедукции (completeness of cytoreduction, CC – полнота циторедукции), который должен быть оценен после проведенного циторедуктивного хирургического лечения. Данный индекс предполагает следующую градацию:

- CC-0 – после выполнения циторедукции диссеминаты на брюшине не определяются;
- CC-1 – размер оставшихся диссеминатов составляет менее 0,25 см в диаметре;
- CC-2 – размер диссеминатов – от 0,25 до 2,5 см в диаметре;
- CC-3 – размер остающихся диссеминатов на брюшине превышает 2,5 см [10].

Y. Yonemura et al. продемонстрировали наличие корреляции между дооперационными значениями ПОИ P.H. Sugarbaker и индекса полноты циторедукции, определяемого после завершения операции [39]. Так, при ПОИ<6 циторедукция, соответствующая индексу CC 0–1, была достигнута в 91% случаев, в то время как при ПОИ≥6 аналогичная степень циторедукции отмечалась только у 42% пациентов. Выполнение менее радикальных циторедуктивных операций (индекс полноты циторедукции – CC-2, CC-3) при мРЖ с СПД лишено смысла, поскольку еще в 1978 году R.L. Dedrick et al. продемонстрировали, что глубина пенетрации цитостатика при интраперитонеальной химиотерапии не превышает 3 мм, что доказывает необходимость выполнения циторедукции, соответствующей CC 0–1, для получения благоприятных отдаленных результатов [40]. Так, если при циторедукции CC-2 медиана выживаемости сопоставима с таковой без циторедуктивных операций в сочетании с HIPEC – 3,9–5,0 мес, то при циторедукции CC 0–1 с последующим комплексным лечением она увеличивается более чем в 3 раза, составляя уже 11,2–15,0 мес [41].

Не менее важным с точки зрения получения приемлемых отдаленных результатов лечения в рамках реализации принципа конверсионной хирургии является учет функциональной переносимости планируемого комплексного лечения на основании оценки общесоматического статуса пациента с использованием шкалы ECOG (оптимально, если статус пациента соответствует ECOG 0–2) с учетом сопутствующих патологий и возрастных ограничений (от 20 до 80 лет). Целесообразность последнего продиктована комбинированным характером циторедуктивного вмешательства с необходимостью интраоперационного проведения HIPEC и послеоперационной системной ПХТ в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией или без таковой.

Отдельно хотелось бы обратить внимание на важность лечения пациентов в специализированных центрах, что позволяет рассчитывать на существенное снижение риска и частоты развития серьезных послеоперационных осложнений, а также повышение радикальности циторедуктивного вмешательства, включающего перитонэктомию с мультиорганными резекциями при наличии соответствующих показаний [27, 28, 42]. R.M. Smeenk et al. на примере циторедуктивных операций по поводу колоректального рака и псевдомиксомы брюшины в течение десятилетнего периода с момента начала использования цитредуктивных вмешательств с HIPEC отметили практически двукратное увеличение радикальности выполняемых операций, что проявилось увеличением частоты полных циторедукций CC-0 (с 35,6% до 65,1%) на фоне снижения частоты осложнений (с 71,2% до 34,1%) [42]. По данным немецкого исследования, медиана общей выживаемости у больных мРЖ с СПД, прооперированных в специализированных центрах, составила 16 мес, в то время как у пациентов, прооперированных в других учреждениях, данный показатель составил 12 мес [28]. Это подтверждается и данными T.D. Yan et al. [43]. В настоящее время частота осложнений III-IV степени (по Clavien-Dindo) после циторедуктивных операций по поводу интраперитонеально диссеминированного мРЖ в сочетании с HIPEC в

специализированных центрах колеблется в пределах 9-10%, несмотря на комбинированный характер хирургического лечения и необходимость интраоперационного проведения химиотерапии, что сопоставимо с частотой осложнений после проведения системной ПХТ [37, 44–46].

Режимы проведения HIPEC

На сегодняшний день нет единого унифицированного подхода, позоляющего определить режим проведения HIPEC, что подразумевает продолжительность гипертермической перфузии, ее скорость, температуру перфузата и вариант проведения (открытый или закрытый), сроки выполнения HIPEC (непосредственно во время операции или в раннем послеоперационном периоде, либо в качестве компонента индукционной химиотерапии до операции), а также предпочтительный для использования при той или иной нозологии цитостатик (или их комбинацию). Наиболее часто при проведении гипертермической перфузии брюшной полости применяется температурный режим 42°C, оптимальная продолжительность процедуры – 90 минут [47]. Температура 44°C и выше вызывает апоптоз нормальных клеток, в связи с чем выход за представленный выше температурный режим не рекомендуется [48].

Выбор цитостатика для проведения HIPEC определяется как его противоопухолевой активностью, потенцирующейся в условиях гипертермии, так и способностью пенетрировать в ткани брюшины. Кроме того, существует еще один важный показатель, называемый площадью под фармакокинетической кривой (area under the curve; AUC). Показатель AUC или, если более точно, фармакокинетическое преимущество (AUC – это соотношение брюшной полости и плазмы крови) позволяет понять, насколько длительно цитостатик, введенный интраперитонеально, остается в полости брюшины и какая его часть резорбируется в системный кровоток [49]. Высокие значения AUC позволяют создать и поддерживать в течение значительного временно́го интервала высокую концентрацию химиопрепарата в полости брюшины без значительной резорбции его в системный кровоток, что способствует повышению эффективности интраперитонеальной химиотерапии [50–52]. Например, цисплатин – один из цитостатиков, чаще всего применяемых для интраперитонеальной химиотерапии (в том числе и для HIPEC), – имеет наименьший показатель AUC – 7,8; митомицин С – 23,5, а у таксанов данный показатель превышает 1000 [52].

В настоящее время отсутствует общепринятый подход к определению оптимальной кратности интраперитонеального введения цитостатиков, то есть не определено оптимальное количество курсов интраперитонеальной химиотерапии (в том числе и HIPEC), проводимых в дооперационном и послеоперационном периоде. По данным E. Canbay et al., увеличение кратности интраперитонеального введения цитостатиков существенно повышает риск развития спаечной болезни брюшной полости и связанных с ней осложнений, а также риск формирования кишечных свищей [2].

Отсутствие единого мнения об оптимальной продолжительности HIPEC, температурного режима ее проведения, наиболее эффективной комбинации цитостатиков и оптимальной кратности их интраперитонеального введения в до- и послеоперационном периодах, не позволяет на сегодняшний день разработать стандартные подходы ни к лечению метастатического РЖ с синхронной диссеминацией по брюшине, ни к терапии перитонеальной опухолевой диссеминации другой этиологии. Все это доказывает целесообразность продолжения исследований, направленных на выработку унифицированного подхода к проведению мультимодального лечения с HIPEC у пациентов, страдающих мРЖ с синхронной перитонеальной диссеминацией.

Перспективные направления конверсионной хирургии мРЖ

Рассматривая дальнейшие перспективы развития конверсионной хирургии мРЖ с СПД, следует констатировать, что циторедуктивная хирургия по сути, достигла своего предела, и дальнейшее расширение объема выполняемых операций нецелесообразно. На данном этапе улучшение результатов лечения рассматриваемой категории пациентов представляется возможным только за счет усовершенствования самих подходов к интраперитонеальной химиотерапии и системному лекарственному лечению.

Перспективным вариантом проведения интраперитонеальной химиотерапии является проведение внутрибрюшной аэрозольной терапии под давлением (от англ. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy – PIPAC). Технология PIPAC предполагает применение лапароскопического доступа, когда в условиях карбоксиперитонеума до 12–15 мм рт. ст. при помощи специальной форсунки и помпы высокого давления в брюшную полость подается химиопрепарат в виде аэрозоля в течение 30 мин.

Повышение биодоступности достигается благодаря повышенному интраперитонеальному давлению и мелкодисперсной структуре аэрозоля. Наиболее распространенным режимом PIPAC является комбинация цисплатина 7,5 мг/м^2 и доксорубицина 1,5 мг/м^2 с экспозицией 30 мин. при температуре 37°C и внутрибрюшном давлении 12 мм рт. ст. [53]. Малоинвазивный характер PIPAC позволяет проводить несколько курсов этой процедуры, в том числе и на фоне проведения системного лекарственного лечения. В ранних исследованиях, посвященных оценке эффективности PIPAC, была продемонстрирована возможность получения объективного ответа в 62% случаев. Наличие патогистологических изменений свидетельствовало

о посттерапевтическом патоморфозе в перитонеальных диссеминатах в 72% случаев [54, 55].

Работы последних лет продемонстрировали, что PIPAC можно использовать в качестве индукционной химиотерапии в комбинации с системным лекарственным лечением [56–58]. Так, группой исследователей под руководством академика А.Д. Каприна и соавт. было установлено, что после применения PIPAC в комбинации с системным лекарственным лечением общая одно- и двухлетняя выживаемость составила 84,4% и 52% соответственно, результаты планового морфологического исследования материала показали, что полный лечебный патоморфоз (TRG1a по Becker) был отмечен у 6 из 24 пациентов, а выраженный (TRG1b по Becker) – у 11 [55]. Примечательно, что результаты когортных исследований, упомянутых выше, подтвердил один из последних метаанализов [59].

Важным направлением повышения эффективности лечения интраперитонеально диссеминированного мРЖ является применение комбинации PIPAC с иммунотерапией, выполняемой до циторедуктивного хирургического лечения. В частности, сообщается об успешном применении комбинации PIPAC+оксалиплатин 90 мг/м^2 каждые 6 недель в сочетании с ингибитором иммунных контрольных точек ниволумабом в дозировке 240 мг каждые 2 недели [60]. В данном исследовании продемонстрировано снижение ПОИ на 5-7 баллов, при этом сообщалось об удовлетворительной переносимости данной комбинации при частоте токсических осложнений IV и V степени 16,7% и 11% (согласно классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE). Несмотря на то, что первые результаты применения комбинации PIPAC с предоперационной иммунотерапией были расценены как положительные, для окончательного вывода с подтверждением эффективности метода требуется продолжить многоцентровые проспективные рандомизированные исследования.

Таким образом, согласно результатам опубликованных исследований, активная тактика лечения мРЖ с СПД оправдана, но лишь при условии соответствия принципам стратегии конверсионной хирургии, предполагающим:

а) объективную оценку степени распространенности опухолевого процесса для исключения экстраперитонеальных метастазов;

б) определение степени распространенности перитонеальной опухолевой диссеминации на основании перитонеального опухолевого индекса P.H.Sugarbaker для объективного суждения о целесообразности проведения на первом этапе циторедуктивного хирургического лечения (для пациентов с ПОИ от 1 до 5) или индукционного противоопухолевого лекарственного лечения (для пациентов с ПОИ 6 и более);

в) для случаев распространенной перитонеальной опухолевой диссеминации (ПОИ 6 и более) – выполнение на первом этапе индукционной терапии (интраперитонеальной (HIPEC или PIPAC) в сочетании с системным лекарственным лечением (ПХТ, иммунотерапии) с последующей объективной оценкой эффекта на основании методов визуализации (компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии) и морфологического подтверждения посттерапевтических изменений в первичной опухоли и/или диссеминатах;

г) выполнение циторедуктивной операции в сочетании с HIPEC (или PIPAC) на втором этапе при условии зарегистрированного ответа на проведенное лечение;

д) проведение послеоперационного системного лекарственного лечения.

Важным направлением повышения качества медицинской помощи пациентам с мРЖ с СПД является создание специализированных центров по лечению пациентов с диссеминированными опухолевыми поражениями брюшины, наряду с выполнением вышеперечисленных условий реализации принципа конверсионной хирургии.

Все это позволит расширить показания к хирургическому лечению мРЖ с СПД, увеличив долю операций, соответствующих категории R0, повысив частоту полных циторедукций и снизив количество осложнений. В совокупности это создаст необходимые предпосылки для улучшения отдаленных результатов лечения непростой и прогностически неблагоприятной категории пациентов с диагнозом «метастатический рак желудка».

Представленный нами обзор литературы свидетельствует о том, что проблема лечения мРЖ с синхронной перитонеальной диссеминацией, несмотря на большое количество проведенных исследований, еще далека от решения и требует разработки новых вариантов эффективного противоопухолевого лечения.

Список литературы

1. *Thomassen I., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., et al.* Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population based study on incidence, survival and risk factors // Int. J. Cancer. – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 622–28.

2. *Canbay E., Canbay Torun B., Cosarcan K., et al.* Surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after response to induction chemotherapy in patients with peritoneal metastasis of gastric cancer // J. Gastrointest. Oncol. – 2021. – Vol. 12 (Suppl 1). – S. 47–56.

3. *Muro K., Chung H.C., Shankaran V., et al.* Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17. – P. 717–26.

4. *Lordick F., Carneiro F., Cascinu S., et al.* ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. – 2022. – Vol. 33, № 10. – P. 1005–20.

5. *Jacquet P., Sugarbaker P.H.* Peritoneal-plasma barrier // Cancer Treat. Res. – 1996. – Vol. 82. – P. 53–63.

6. *Yonemura Y., Canbay E., Liu Y., et al.* Trans-Lymphatic Metastasis in Peritoneal Dissemination // J. Gastroint. Dig. Syst. – 2013. – S12: 007.

7. *Fujimoto S., Takahashi M., Mutou T., et al.* Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery // Cancer. – | 1997. – Vol. 79. – P. 884–91.

8. *Sugarbaker P.H.* Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy // Int. J. Hyperthermia. – 2007. – Vol. 23. – P. 431–42.

9. *Di Vita M., Cappellani A., Piccolo G., et al.* The role of HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: between lights and shadows // Anticancer Drugs. – 2015. – Vol. 26. – P. 123–38.

10. *Gleben O., Gilly F. N., Arvieux C., et al.* Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy // Ann. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 17. – P. 2370–77.

11. *Yang X. J., Huang C. Q., Suo T., et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial // Ann. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 18. – P. 1575–81.

12. *Rudloff U., Langan R.C., Mullinax J.E., et al.* Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial // J. Surg. Oncol. – 2014. – Vol. 110. – P. 275–84.

13. *Boerner T., Piso P.* A narrative review of intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery (CRS) for peritoneal metastases in gastric cancer // J. Gastrointest. Oncol. – 2021. – Vol. 12(Suppl 1). – S. 59–67.

14. *Bonnot P.E., Piessen G., Pocard M., et al.* CYTO-CHIP: Cytoreductive surgery versus cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: a propensity-score analysis from BIG RENAPE and FREGAT working groups // J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 36. – P. 8.

15. *Boerner T., Graichen A., Jeiter T., et al.* CRS-HIPEC prolongs survival but is not curative for patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 23. – P. 3972–77.

16. *Yang X. J., Huang C. Q., Suo T., et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial // Ann. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 18. – P. 1575–81.

17. *Maratta M.G., Vitale A., Basso M., et al.* Benefit of a multimodal approach combining chemotherapy and surgery in oligometastatic gastric cancer: experience from a tertiary referral center // Front Oncol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1343596.

18. *Yu Y., Li X.B., Lin Y.L., et al.* [Efficacy of 1 384 cases of peritoneal carcinomatosis underwent cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy] // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2021. – Vol. 24, № 3. – P. 230–39. Chinese.

19. *Rosa F., Galiandro F., Ricci R., et al.* Survival advantage of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced gastric cancer: experience from a Western tertiary referral center // Langenbeck's Arch. Surg. – 2021. – Vol. 406. – P. 1847–1857.

20. *Ji Z.H., Yu Y., Liu G., et al.* Peritoneal cancer index (PCI) based patient selecting strategy for complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis: A single-center retrospective analysis of 125 patients // Eur J. Surg. Oncol. – 2021. – Vol. 47, № 6. – P. 1411–19.

21. *Granieri S., Bonomi A., Frassini S., et al.* Prognostic impact of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in gastric cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Surg. Oncol. – 2021. – Vol 47, № 11. – P. 2757–67.

22. *Zhang J.F., Lv L., Zhao S., et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with surgery: a 12-year meta-analysis of this promising treatment strategy for advanced gastric cancer at different stages // Ann. Surg. Oncol. – 2022. – Vol. 29, № 5. – P. 3170–86.

23. *Patel M., Arora A., Mukherjee D., Mukherjee S.* Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on survival and recurrence rates in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Surg. – 2023. – Vol. 109, № 8. – P. 2435–50.

24. *Stefano M., Perrina D., Vallicelli C., et al.* Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis of gastric origin using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // J. Gastrointest. Surg. – 2024. – Vol. 28, № 7. – P. 1185–93.

25. *Geng X., Liu H., Lin T., et al.* Survival benefit of gastrectomy for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: a propensity score-matched analysis // Cancer Med. – 2016. – Vol. 5, № 10. – 2781–91.

26. *Harmon R.L., Sugarbaker P.H.* Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer // Int. Semin. Surg. Oncol. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 3.

27. *Manzanedo I., Pereira F., Rihuete Caro C., et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: multicenter study of spanish group of peritoneal oncologic surgery (GECOP) // Ann. Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 26. – P. 2615–21.

28. *Rau B., Brandl A., Piso P., et al.* Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database // Gastric Cancer. – 2020. – Vol. 23. – P. 11–22.

29. *Badgwell B., Cormier J., Krishnan S., et al.* Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? // Ann. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 15. – P. 2684–91.

30. *Okabe H., Ueda S., Obama K. et al.* Induction chemotherapy with S–1 plus cisplatin followed by surgery for treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination // Ann. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 16. – P. 3227–36.

31. *Yonemura Y., Canbay E., Endou Y., et al.* A new bidirectional intraperitoneal and systemic induction chemotherapy (BISIC) for the peritoneal metastasis from gastric cancer in neoadjuvant setting // Integr. Cancer Sci. Therap. – 2014. – Vol. 1, № 2. – P. 26–29.

32. *Yu P., Ye Z., Dai G., et al.* Neoadjuvant systemic and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combined with cytoreductive surgery for gastric cancer patients with limited peritoneal metastasis: a prospective cohort study // BMC Cancer. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1108.

33. *Read M.D., Drake J., Hashemipour G., et al.* Initial experience using laparoscopic HIPEC for gastric cancer with peritoneal metastasis: safety and outcomes // Ann. Surg. Oncol. – 2024. – Vol. 31, № 6. – P. 3750–57.

34. *Zhang F., Huang X., Song Y., et al.* Conversion Surgery for Stage IV Gastric Cancer // Front. Oncol. – 2019. – Vol. 9. – P. 1158.

35. *Chan D. Y., Syn N. L., Yap R., et al.* Conversion surgery post-intraperitoneal paclitaxel and systemic chemotherapy for gastric cancer carcinomatosis peritonei. Are we ready? // J. Gastrointest. Surg. – 2017. – Vol. 21. – P. 425–33.

36. *Ishigami H., Fujiwara Y., Fukushima R., et al.* Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC Trial // J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 19. – P. 1922–29.

37. *Yonemura Y., Canbay E., Endou Y., et al.* Comprehensive treatment for the peritoneal metastasis from gastric cancer // World J. Surg. Proced. – 2015. – Vol. 5. – P. 187–197.

38. *Valle M., Federici O., Garofalo A.* Patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, and role of laparoscopy in diagnosis, staging, and treatment // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2012. – Vol. 21. – P. 515–31.

39. *Yonemura Y., Elnemr A., Endou Y., et al.* Surgical results of patients with peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery using a new technique named aqua dissection // Gastroenterol. Res. Pract. – 2012. – Vol. 2012. – P. 521487.

40. *Dedrick R.L., Myers C.E., Bungay P.M., DeVita V.T. Jr.* Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer // Cancer Treat. Rep. – 1978. – Vol. 62, № 1. – P. 1–11.

41. *Hall J.J., Loggi B.W., Shen P., et al.* Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer // J. Gastrointest. Surg. – 2004. – Vol. 8. – P. 454–63.

42. *Smeenk R.M., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A.* Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease // Br. J. Surg. – 2007. – Vol. 94. – P. 1408–14.

43. *Yan T.D., Links M., Fransi S., et al.* Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy – a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14, № 8. – P. 2270–80.

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

45. *Ishigami H., Kitayama J., Kaisaki S., et al.* Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21. – P. 67–70.

46. Mizumoto A., Canbay E., Hirano M., et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan // Gastroenterol. Res. Pract. – 2012. – Vol. 2012: 836425.

47. *Van der Speeten K., Kusamura S., Villeneuve L., et al.* The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: HIPEC Technologies // Ann. Surg. Oncol. – 2024. – vol. 31, № 10. – P. 7090–7110.

48. *Hildebrandt B., Wust P., Ahlers O., et al.* The cellular and molecular basis of hyperthermia // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2002. – Vol. 43. – P. 33–56.

49. *Sugarbaker P.H., Mora J.T., Carmignani P., et al.* Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy // Oncologist. – 2005. – Vol. 10, № 2. – P. 112–122

50. *Goodman M.D., McPartland S., Detelich D., Saif M.W.* Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy // J. Gastrointest. Oncol. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 45–57.

51. *Fugazzola P., Coccolini F., Montori G., et al.* Overall and disease-free survival in patients treated with CRS + HIPEC with cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis // J. Gastrointest. Oncol. – 2017. – Vol. 8, № 3. – P. 572–582.

52. *Ji Z.-H., Peng K.-W., Yu Y., et al.* Current status and future prospects of clinical trials on CRS + HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases // Int. J. Hyperthermia. – 2017. – Vol. 33, № 5. – P. 562–70.

53. *Nadiradze G., Giger-Pabst U., Zieren J., et al.* Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with low-dose cisplatin and doxorubicin in gastric peritoneal metastasis // J. Gastrointest. Surg. – 2016. – Vol. 20. – P. 367–73.
54. *Yonemura Y., Endou Y., Sasaki T., et al.* Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer // Eur. J. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 36, № 12. – P. 1131–8.
55. *Аксенов С.А., Хомяков В.М., Рябов А.Б., и др.* Конверсионная хирургия при раке желудка с ограниченным перитонеальным карциноматозом // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 5–10.
56. *Ishigami H., Yamaguchi H., Yamashita H., et al.* Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings // Gastric Cancer. – 2017. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 128–134.
57. *Sindayigaya R., Dogan C., Demtröder C.R., et al.* Clinical outcome for patients managed with low-dose cisplatin and doxorubicin delivered as pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for unresectable peritoneal metastases of gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2022. – Vol. 29. – P. 112–123.
58. *Tidadini F., Abba J., Quesada J.L. et al.* Oncological outcomes after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis // J. Gastrointest. Cancer. – 2023. – Vol. 54. – P. 632–641.
59. *Horvath P., Yurttas C., Baur I., et al.* Current medical care situation of patients in Germany undergoing pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) // Cancers. – 2022. – Vol. 14. – P. 1443.
60. *Ramalho-Vasconcelos F., Gomes R., Bouça-Machado R., et al.* Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the treatment of gastric cancer: feasibility, efficacy and safety-A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Med. – 2024. – Vol. 13, № 11. – P. 3320.
61. *Sundar R., Chia D.K.A., Zhao J.J., et al.* Phase I PIANO trial-PIPAC-oxaliplatin and systemic nivolumab combination for gastric cancer peritoneal metastases: clinical and translational outcomes // ESMO Open. – 2024. – Vol. 9, № 9. – P. 103681.

References

1. *Thomassen I., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., et al.* Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population based study on incidence, survival and risk factors. Int. J. Cancer. 2014; 134(3): 622-28.
2. *Canbay E., Canbay Torun B., Cosarcan K., et al.* Surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after response to induction chemotherapy in patients with peritoneal metastasis of gastric cancer. J. Gastrointest. Oncol. 2021; 12 (Suppl 1): S. 47-S. 56.
3. *Muro K., Chung H.C., Shankaran V., et al.* Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 717-26.
4. *Lordick F., Carneiro F., Cascinu S., et al.* ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33(10): 1005-20.
5. *Jacquet P., Sugarbaker P.H.* Peritoneal-plasma barrier. Cancer Treat Res. 1996; 82: 53-63.
6. *Yonemura Y., Canbay E., Liu Y., et al.* Trans-Lymphatic Metastasis in Peritoneal Dissemination. J. Gastroint. Dig. Syst. 2013; S12: 007.
7. *Fujimoto S., Takahashi M., Mutou T., et al.* Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. Cancer. 1997; 79: 884-91.
8. *Sugarbaker P.H.* Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. Int. J. Hyperthermia. 2007; 23: 431-42.
9. *Di Vita M., Cappellani A., Piccolo G., et al.* The role of HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: between lights and shadows. Anticancer Drugs. 2015; 26: 123-38.
10. *Gleben O., Gilly F. N., Arvieux C., et al.* Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. Ann. Surg. Oncol. 2010; 17: 2370-77.
11. *Yang X. J., Huang C. Q., Suo T., et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. Ann. Surg. Oncol. 2011; 18: 1575-81.
12. *Rudloff U., Langan R.C., Mullinax J.E., et al.* Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. J. Surg. Oncol. 2014; 110: 275-84.
13. *Boerner T., Piso P.* A narrative review of intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery (CRS) for peritoneal metastases in gastric cancer. J. Gastrointest. Oncol. 2021; 12(Suppl 1): S. 59-S. 67.
14. *Bonnot P.E., Piessen G., Pocard M., et al.* CYTO-CHIP: Cytoreductive surgery versus cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: a propensity-score analysis from BIG RENAPE and FREGAT working groups. J. Clin. Oncol. 2018; 36: 8.
15. *Boerner T., Graichen A., Jeiter T., et al.* CRS-HIPEC prolongs survival but is not curative for patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. Ann. Surg. Oncol. 2016; 23: 3972-77.

16. *Yang X. J., Huang C. Q., Suo T., et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. Ann. Surg. Oncol. 2011; 18: 1575-81.

17. *Maratta M.G., Vitale A., Basso M., et al.* Benefit of a multimodal approach combining chemotherapy and surgery in oligometastatic gastric cancer: experience from a tertiary referral center. Front Oncol. 2024; 14: 1343596.

18. *Yu Y., Li X.B., Lin Y.L., et al.* [Efficacy of 1 384 cases of peritoneal carcinomatosis underwent cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2021; 24(3): 230-39. Chinese.

19. *Rosa F., Galiandro F., Ricci R., et al.* Survival advantage of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced gastric cancer: experience from a Western tertiary referral center. Langenbeck's Arch. Surg. 2021; 406: 1847-1857.

20. *Ji Z.H., Yu Y., Liu G., et al.* Peritoneal cancer index (PCI) based patient selecting strategy for complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis: A single-center retrospective analysis of 125 patients. Eur J. Surg. Oncol. 2021; 47(6): 1411-19.

21. *Granieri S., Bonomi A., Frassini S., et al.* Prognostic impact of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in gastric cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J. Surg. Oncol. 2021; 47(11): 2757-67.

22. *Zhang J.F., Lv L., Zhao S., et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with surgery: a 12-year meta-analysis of this promising treatment strategy for advanced gastric cancer at different stages. Ann Surg Oncol. 2022; 29(5): 3170-86.

23. *Patel M., Arora A., Mukherjee D., Mukherjee S.* Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on survival and recurrence rates in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Surg. 2023; 109(8): 2435-50.

24. *Stefano M., Perrina D., Vallicelli C., et al.* Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis of gastric origin using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Gastrointest Surg. 2024; 28(7): 1185-93.

25. *Geng X., Liu H., Lin T., et al.* Survival benefit of gastrectomy for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: a propensity score-matched analysis. Cancer Med. 2016; 5(10): 2781-91.

26. *Harmon R.L., Sugarbaker P.H.* Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. Int. Semin. Surg. Oncol. 2005; 2(1): 3.

27. *Manzanedo I., Pereira F., Rihuete Caro C., et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: multicenter study of spanish group of peritoneal oncologic surgery (GECOP). Ann. Surg. Oncol. 2019; 26: 2615-21.

28. Rau B., Brandl A., Piso P., et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. Gastric Cancer 2020; 23: 11-22.

29. *Badgwell B., Cormier J., Krishnan S., et al.* Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? Ann. Surg. Oncol. 2008; 15: 2684-91.

30. *Okabe H., Ueda S., Obama K. et al.* Induction chemotherapy with S–1 plus cisplatin followed by surgery for treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. Ann. Surg. Oncol. 2009; 16: 3227-36.

31. *Yonemura Y., Canbay E., Endou Y., et al.* A new bidirectional intraperitoneal and systemic induction chemotherapy (BISIC) for the peritoneal metastasis from gastric cancer in neoadjuvant setting. Integr. Cancer Sci. Therap. 2014; 1(2): 26-29.

32. *Yu P., Ye Z., Dai G., et al.* Neoadjuvant systemic and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combined with cytoreductive surgery for gastric cancer patients with limited peritoneal metastasis: a prospective cohort study. BMC Cancer. 2020; 20(1): 1108.

33. *Read M.D., Drake J., Hashemipour G., et al.* Initial experience using laparoscopic HIPEC for gastric cancer with peritoneal metastasis: safety and outcomes. Ann Surg Oncol. 2024; 31(6): 3750-57.

34. *Zhang F., Huang X., Song Y., et al.* Conversion Surgery for Stage IV Gastric Cancer. Front. Oncol. 2019; 9: 1158.

35. *Chan D. Y., Syn N. L., Yap R., et al.* Conversion surgery post-intraperitoneal paclitaxel and systemic chemotherapy for gastric cancer carcinomatosis peritonei. Are we ready? J. Gastrointest. Surg. 2017; 21: 425-33.

36 *Ishigami H., Fujiwara Y., Fukushima R., et al.* Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC Trial. J. Clin. Oncol. 2018; 36(19): 1922-29.

37. *Yonemura Y., Canbay E., Endou Y., et al.* Comprehensive treatment for the peritoneal metastasis from gastric cancer. World J. Surg. Proced. 2015; 5: 187-197.

38. *Valle M., Federici O., Garofalo A.* Patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, and role of laparoscopy in diagnosis, staging, and treatment. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2012; 21: 515-31.

39. *Yonemura Y., Elnemr A., Endou Y., et al.* Surgical results of patients with peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery using a new technique named aqua dissection. Gastroenterol. Res. Pract. 2012; 2012: 521487.

40. *Dedrick R.L., Myers C.E., Bungay P.M., DeVita V.T. Jr.* Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. Cancer Treat. Rep. 1978; 62(1): 1-11.

41. *Hall J.J., Loggi B.W., Shen P., et al.* Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. J. Gastrointest. Surg. 2004; 8: 454-63.

42. *Smeenk R.M., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A.* Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. Br. J. Surg. 2007; 94: 1408-14.
43. *Yan T.D., Links M., Fransi S., et al.* Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy – a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. Ann. Surg. Oncol. 2007; 14(8): 2270-80.
44. *Coccolini F., Cotte E., Glehen O., et al.* Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. Eur. J. Surg. Oncol. 2014; 40: 12-26.
45. *Ishigami H., Kitayama J., Kaisaki S., et al.* Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. Ann. Oncol. 2010; 21: 67-70.
46. *Mizumoto A., Canbay E., Hirano M., et al.* Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan. Gastroenterol. Res. Pract. 2012; 2012: 836425.
47. *Van der Speeten K., Kusamura S., Villeneuve L., et al.* The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: HIPEC Technologies. Ann. Surg. Oncol. 2024; 31(10): 7090-7110.
48. *Hildebrandt B., Wust P., Ahlers O., et al.* The cellular and molecular basis of hyperthermia. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2002; 43: 33-56.
49. *Sugarbaker P.H., Mora J.T., Carmignani P. et al.* Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. Oncologist. 2005; 10(2): 112-122.
50. *Goodman M.D., McPartland S., Detelich D., Saif M.W.* Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. J. Gastrointest. Oncol. 2016; 7(1): 45-57.
51. *Fugazzola P., Coccolini F., Montori G., et al.* Overall and disease-free survival in patients treated with CRS + HIPEC with cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. J. Gastrointest. Oncol. 2017; 8(3): 572-582.
52. *Ji Z.-H., Peng K.-W., Yu Y. et al.* Current status and future prospects of clinical trials on CRS + HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases. Int. J. Hyperthermia. 2017; 33(5): 562-70.
53. *Nadiradze G., Giger-Pabst U., Zieren J., et al.* Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with low-dose cisplatin and doxorubicin in gastric peritoneal metastasis. J. Gastrointest. Surg. 2016; 20: 367-73.
54. *Yonemura Y., Endou Y., Sasaki T., et al.* Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 2010; 36(12): 1131-8.
55. [*Aksenov S.A., Khomyakov V.M., Ryabov A.B., et al.* Conversion surgery for gastric cancer with limited peritoneal carcinomatosis. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2024; 13(4): 5-10. (In Russ.)].
56. *Ishigami H., Yamaguchi H., Yamashita H., et al.* Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings. Gastric Cancer. 2017; 20(Suppl. 1): 128-134.
57. *Sindayigaya R., Dogan C., Demtröder C.R., et al.* Clinical outcome for patients managed with low-dose cisplatin and doxorubicin delivered as pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for unresectable peritoneal metastases of gastric cancer. Ann. Surg. Oncol. 2022; 29: 112-123.
58. *Tidadini F., Abba J., Quesada J.L., et al.* Oncological outcomes after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis. J. Gastrointest. Cancer. 2023; 54: 632-641.
59. *Horvath P., Yurttas C., Baur I., et al.* Current medical care situation of patients in Germany undergoing pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). Cancers 2022; 14: 1443.
60. *Ramalho-Vasconcelos F., Gomes R., Bouça-Machado R., et al.* Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the treatment of gastric cancer: feasibility, efficacy and safety-A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Med. 2024; 13(11): 3320.
61. *Sundar R., Chia D.K.A., Zhao J.J., et al.* Phase I PIANO trial-PIPAC-oxaliplatin and systemic nivolumab combination for gastric cancer peritoneal metastases: clinical and translational outcomes. ESMO Open. 2024; 9(9): 103681.