

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Klinichna khirurgiia. 2019 January;86(1):65-68.
DOI: 10.26779/2522-1396.2019.01.65

Сучасні тенденції в лікуванні раку шлунка, ускладненого канцероматозом очеревини

**О. І. Ткаченко, В. Є. Максимовський, Д. М. Осадчий, А. О. Машуков, А. І. Рибін,
В. В. Пирогов, В. В. Лисаченко**

Одеський національний медичний університет

Modern tendencies in treatment of gastric cancer, complicated by peritoneal canceromatosis

**O. I. Tkachenko, V. Ye. Maksymovskyy, D. M. Osadchyj, A. O. Mashukov, A. I. Rybin,
V. V. Pyrogov, V. V. Lysachenko**

Odessa National Medical University

Перитонеальний канцероматоз – один із головних шляхів метастазування раку шлунка. Ураження очеревини констатують у 15 – 50% пацієнтів з первинним діагнозом, у 40 – 60% з них – без інших віддалених метастазів. Через ускладнення, спричинені перитонеальним канцероматозом, помирають 35% хворих [1].

Під час інтраопераційної ревізії перитонеальне розповсюдження виявляють у 10 – 20% пацієнтів, яким планують радикальне втручання. У 20 – 50% хворих після радикального хірургічного втручання з приводу первинної пухлини виникають перитонеальні метастази в майбутньому [2].

Факторами ризику, що погіршують прогноз у хворих з канцероматозом очеревини шлункового походження, є Т3, Т4 стадії первинної пухлини [3, 4], вік старше 60 років [5], перснеподібний рак [6], ураження лімфатичних вузлів [7], інвазія судин [8], асцит [3], метастази печінки [3]. Середня виживаність пацієнтів становить від 1 до 9 міс [9].

Хірургічне втручання з ад'ювантною хімотерапією довгий час вважали основним підходом у лікуванні неметастатичного раку шлунка, тоді як паліативна системна хімотерапія була стандартом щодо за давнених стадій та рецидивних пухлин.

За останні три десятиліття зріс інтерес до циторедуктивної хірургії та внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії (Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion – HIPEC) у лікуванні раку шлунка, ускладненого канцероматозом очеревини, метою яких є знищення мікроскопічних резидуальних вогнищ після хірургічного видалення макроскопічної пухлини.

Патофізіологія перитонеального канцероматозу. Розповсюдження пухлинних клітин очеревиною зумовлене їх експлозією та інвазією в серозну оболонку. Хірургічне втручання та травма безпосередньо сприяють цим процесам. Пухлинні клітини також пенетрують очеревину через «стомати» – комунікативні отвори між поверхнею мезотелію та лімфатичними судинами. Шляхи поширення пух-

линних клітин залежать від локалізації первинної пухлини, сили тяжіння, наявності асцитичної рідини, біологічних властивостей пухлини [10]. Цитологічне виявлення вільних атипичних клітин у змивах з очеревини значно погіршує прогноз після оперативного втручання, показник п'ятирічної виживаності знижується з 49,4 до 15,4% [11].

Діагностика перитонеального канцероматозу. Для доопераційного виявлення перитонеального канцероматозу можуть бути застосовані різні методи візуалізації: ультразвукове дослідження, комп'ютерна (КТ), магнітно-резонансна (МРТ) та позитронно-емісійна комп'ютерна (ПЕТ-КТ) томографія [12]. Низька щільність пухлинних мас знижує чутливість зазначених методів. КТ та МРТ важливі передусім для оцінки резектабельності первинної пухлини та стадіювання. За допомогою ПЕТ-КТ можна виявити перитонеальні метастази розмірами до 5 мм (чутливість методу – 72,7%, специфічність – 93,6%), проте це дослідження дороговартісне, показники КТ гірші, особливо щодо вузлів розмірами менше 5 мм [13].

Основні методи достовірної оцінки перитонеального канцероматозу – діагностична лапаротомія або лапароскопія та цитологічне дослідження асцитичної рідини або перитонеальних змивів [2]. Діагностичну лапароскопію застосовують для виключення метастатичного ураження у пацієнтів з потенційно резектабельними пухлинами, а також для оцінки результатів лікування (циторедукція з внутрішньочеревною хімотерапією, неоад'ювантна хімотерапія). У разі застосування стандартизованої техніки лапароскопії ризик троакарних імплантаційних метастазів мінімальний, а частота виникнення ускладнень менша у порівнянні з відритою ревізією [14].

Стадіювання канцероматозу. Існує декілька шкал для оцінки розповсюженості канцероматозу.

Японська система [15]. Враховується лише наявність вогнищ канцероматозу або злоякісних клітин у перитонеальних змивах.

Шкала Gilly [16]. Враховуються розміри та розповсюдженість перитонеальних імплантів. Також можлива оцінка повноти циторедукції. Незважаючи на прогностичну значущість шкали, за її даними немає можливості оцінити резектабельність ураженої очеревини.

Індекс перитонеального канцероматозу Jасquet та Sugarbaker (Peritoneal Carcinomatosis Index – PCI) [17]. Оцінка чисельності та розміру метастатичних вузлів. Черевна порожнина умовно розподілена на 13 секторів, максимальна оцінка шкали – 39 балів. Можна оцінити потенційність повної циторедукції, тому ця шкала має найбільше практичне значення.

Методи лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом очеревини

Паліативна системна хімотерапія. Паліативна хімотерапія є стандартом лікування запущеного або рецидивного раку шлунка. Застосування хімотерапії достовірно подовжує медіану виживаності у порівнянні з симптоматичним лікуванням – 11,0 та 4,3 міс відповідно [18]. У мета-аналізі, опублікованому міжнародною групою Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration (GASTRIC), порівняно ефективність різних режимів системної хімотерапії стосовно загальної виживаності та безрецидивного періоду [19].

Хірургічне лікування. Результат хірургічного лікування залежить від розповсюдженості захворювання. Так, після гастректомії достовірно краща виживаність хворих з локальним канцероматозом (P1–2), ніж хворих з поширеним ураженням (P3) [20].

Досі не проведено великих досліджень з метою порівняння ефективності системної хімотерапії як самостійного методу лікування та в комбінації з хірургічним втручанням. Наразі очікуються результати дослідження GYMSSA, у якому заплановано оцінити роль агресивного хірургічного втручання (гастректомія, метастазектомія) у поєднанні з системною хімотерапією [21].

Циторедуктивна хірургія, внутрішньочеревна гіпертермічна хімоперфузія. На сьогодні мультимодальне локорегіональне та системне лікування дає шанс подовжити медіану виживаності та зменшити частоту виникнення рецидиву перитонеальних метастазів. За останні 30 років підходи до лікування цієї патології змінилися на користь оптимальних циторедуктивних втручань з видаленням усіх макроскопічних вогнищ. У 1995 р. Р. Н. Sugarbaker дав визначення та вперше запровадив перитонектомію, яка наразі є одним з основних компонентів циторедукції при перитонеальному канцероматозі [22].

Хімотерапевтичне лікування канцероматозу має певні особливості. Вивчення фармакокінетики вказує на вищу концентрацію хімопрепаратів, введених інтраперитонеально, у порівнянні з їх системним введенням [23]. Перитонеально–плазматичний бар'єр підтримує градієнт концентрації, що збільшує місцеву ефективність та знижує системну токсичність. Більш того, одночасне нагрівання перфузату сприяє його проникненню в пухлину на 3–6 мм глибше та підсилює антимітотичний ефект. Дослідження підтверджують синергізм гіпертермії до 42°C з препаратами платини, мітоміцином С, доксорубіцином, паклітакселом, іринотеканом [24]. Температура вище 43°C збільшує ризик кишкової перфорації [25]. Таким чином,

завданням HIPEC є знищення вільних атипичних клітин у черевній порожнині та невеликих вогнищ канцероматозу (мікроскопічна медикаментозна циторедукція).

Коректна радіологічна, клінічна та цитологічна оцінка необхідна для зважування прогнозу процедури. Успіх повної циторедукції знижується у разі виникнення рецидиву після попереднього оперативного лікування через розвиток злукової хвороби.

Загальними протипоказаннями до HIPEC вважають вік старше 70 років, декомпенсовану супутню патологію, наявність інших віддалених метастазів, нерезектабельні внутрішньопечінкові метастази, масивне ретроперитонеальне ураження, лімфаденопатію, інвазію в сечівник, кишково непрохідність. Відносними протипоказаннями є індекс маси тіла більше 40, променева терапія таза в анамнезі, відсутність позитивної динаміки рівнів онкомаркерів, PCI більше 7, розповсюдження канцероматозу нижче попереочної ободової кишки [24].

Різні дослідники наводять суперечливі дані відносно загальноонкологічних результатів. Доцільність локорегіонального лікування підтверджено в проспективному рандомізованому клінічному дослідженні GYMSSA [26]. Група пацієнтів, яким застосували циторедукцію та HIPEC, мала довшу медіану виживаності у порівнянні з лише системною хімотерапією – 11,3 та 4,3 міс відповідно.

Наразі доведено, що показник виживаності залежить від повноти циторедукції: у пацієнтів після оптимальної циторедукції медіана виживаності становила 15 міс, су-бооптимальної – 7,9 міс [27, 28].

У рандомізованому дослідженні, проведеному Y. Yonemura і співавторами, хворі з раком шлунка стадії T2–4 були розподілені на три групи. Хворим 1–ї групи застосували HIPEC з циторедукцією, 2–ї – нормотермічну внутрішньочеревну хімотерапію з циторедукцією, 3–ї – лише хірургічне лікування. Показники п'ятирічної виживаності були такими: 61, 43 та 42% відповідно [29]. Схожі результати отримані іншими японськими дослідниками – середня виживаність до 30% [30, 31].

Ретроспективне мультицентричне дослідження, проведене О. Glehen і співавторами, також продемонструвало достовірне зростання виживаності (показник п'ятирічної виживаності зріс з 43 до 61% у разі досягнення оптимальної циторедукції у поєднанні з періопераційною внутрішньочеревною хімотерапією) [28].

Доцільність комбінації циторедукції з HIPEC доведено декількома мета-аналізами. Так, Т. D. Yan і співавтори проаналізували 13 досліджень та дійшли висновку про кращі загальноонкологічні результати у хворих, яким, окрім циторедукції, проведено HIPEC або ранню післяопераційну внутрішньочеревну хімотерапію [32].

Нормотермічна хімоперфузія хоч і не забезпечує схожого подовження медіани виживаності, проте додає переваги циторедуктивним втручанням.

Післяопераційна внутрішньочеревна хімотерапія у комбінації з HIPEC не змінює показника загальної виживаності, проте знижує частоту виникнення внутрішньопечінкових метастазів до 73% [33].

Етапне лікування, коли після курсів системної хімотерапії виконують циторедукцію та HIPEC, достовірно по-

краще показник загальної виживаності у порівнянні з паліативною хімотерапією – 20,5 та 11,1 міс відповідно [34].

Т. Fujimura і співавтори провели рандомізоване дослідження, яким підтверджено перевагу комбінації хімоперфузії та хірургічного втручання [35]. W. Yu і співавтори у проспективному рандомізованому дослідженні спостерігали зростання показника п'ятирічної виживаності у групі пацієнтів, яких лікували із застосуванням циторедукції та HIPEC, порівняно з групою пацієнтів, яким не проводили хімоперфузії – 28 та 5% відповідно [36].

Y. Yonemura і співавтори пропонують мультимодальну стратегію, що включає неoad'ювантну внутрішньочеревну та системну хімотерапію, циторедуктивне втручання та HIPEC з ранньою післяопераційною внутрішньочеревою хімотерапією [2]. Неoad'ювантна хімотерапія зменшує об'єм пухлинного ураження з обох боків гемато-перитонеального бар'єра. Оперативне втручання з інтраопераційною хімотерапією забезпечує видалення макрота мікроскопічних канцероматозних вузлів. Рання післяопераційна внутрішньочерева хімотерапія діє на резидуальні клітини до утворення злук.

Циторедукція та HIPEC спричиняють значну морбідність, а смертність сягає 52%. Головними післяопераційними ускладненнями є кишкова перфорація, динамічна непрохідність, неспроможність анастомоза, кровотеча, гострий респіраторний дистрес-синдром, гематологічна токсичність [37]. Основною причиною смертності є сепсис, неспроможність анастомозів, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Висновки

1. Циторедуктивна хірургія з HIPEC має впроваджуватись у спеціалізованих закладах, де є мультидисциплінарна команда (хірург, онколог, анестезіолог, перфузіолог).

2. Мультимодальне лікування покращує шанси на оптимальну циторедукцію, зокрема, неoad'ювантна хімотерапія полегшує хірургічну циторедукцію, ад'ювантна хімотерапія зменшує частоту виникнення рецидивів.

3. Молекулярні дослідження дають більше прогностичної інформації. Необхідні ефективніші стратегії попередження інтраопераційної перитонеальної дисемінації пухлини.

References

- Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer*. 2009 Aug 1;125(3):666–73. doi: 10.1002/ijc.24290.
- Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2(2):85–97. doi: 10.4251/wjgo.v2.i2.85.
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000 Jan 15;88(2):358–63.
- Yarema RR, Fetsych MT. Rak shlunka z vysokym ryzykom intraperytonealnoho prohresuvannia: faktory ryzyku ta rezultaty khirurgichnoho likuvannia. *Klinichna onkologhiia*. 2012;(5):33–6. [In Ukrainian].
- Kim KW, Chow O, Parikh K, Blank S, Jibara G, Kadri H, et al. Peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer, and the role for surgical resection, cytoreductive surgery, and hyperthermic intraperitone-

- al chemotherapy. *Am J Surg*. 2014 Jan;207(1):78–83. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.04.010.
- Fanelli MF, de Paiva TF Jr, Silva MJ, Benevides CF, Guimarães AP, Gimenes DL, et al. Predictors of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer treated at a single institution in Brazil. *J Surg Oncol*. 2009 Nov 1;100(6):452–5. doi: 10.1002/jso.21349.
- Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg*. 2003 Sep;90(9):1113–9.
- Tanaka T, Kumagai K, Shimizu K, Masuo K, Yamagata K. Peritoneal metastasis in gastric cancer with particular reference to lymphatic advancement; Extranodal invasion is a significant risk factor for peritoneal metastasis. *J Surg Oncol*. 2000 Nov 75:165–71. doi:10.1002/1096-9098(200011)75:3<165::AID-JSO3>3.0.CO;2-5.
- Bozzetti F, Yu W, Baratti D, et al. Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2008;98:273–6. doi: 10.1002/jso.21052.
- Yonemura Y, Endo Y, Yamaguchi T, Fujimura T, Obata T, Kawamura T, et al. Mechanisms of the formation of the peritoneal dissemination in gastric cancer. *Int J Oncol*. 1996 Apr;8(4):795–802.
- Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer Res*. 1994 Sep–Oct;14(5B):2131–4.
- Stewart JH 4th, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol*. 2005 Oct;12(10):765–77. doi: 10.1245/ASO.2005.12.001.
- Yang QM, Kawamura T, Itoh H, Bando E, Nemoto M, Akamoto S, et al. Is PET–CT suitable for predicting lymph node status for gastric cancer? *Hepatogastroenterology*. 2008 Mar–Apr;55(82–83):782–5.
- Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v50–4. doi: 10.1093/annonc/mdq164.
- Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2017;24(5):324–31. doi: 10.3747/co.24.3736.
- Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol*. 2011 Nov 1;104(6):692–8. doi: 10.1002/jso.22017.
- Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996;82:359–74.
- Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub3.
- GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Oba K, Paoletti X, Bang YJ, Bleiberg H, Burzykowski T, Fuse N, et al. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(7):1565–77. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.016.
- Hioki M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kinoshita T. Predictive factors improving survival after gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *World J Surg*. 2010 Mar;34(3):555–62. doi: 10.1007/s00268-010-0396-5.
- Kerkar SP, Kemp CD, Duffy A, Kammula US, Schrupp DS, Kwong KF, et al. The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone. *Trials*. 2009 Dec 23;10:121. doi: 10.1186/1745-6215-10-121.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995 Jan;221(1):29–42.
- Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*. 1998 Apr–May;14(3):254–61.
- Roviello F, Caruso S, Marrelli D, Pedrazzani C, Neri A, De Stefano A, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments. *Surg Oncol*. 2011 Mar;20(1):e38–54. doi: 10.1016/j.suronc.2010.09.002.

25. Huang JY, Xu YY, Sun Z, Zhu Z, Song YX, Guo PT, et al. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(9):4379–85.
26. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, 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 Sep;110(3):275–84. doi: 10.1002/jso.23633.
27. Yarema RR, Fetsych TG, Ohorchak MA, Zubarev GP, Oliynyk YY, Matysyak MB, et al. Intraoperatsiina hipertermichna vnutrishnocherevna khimioperfuziia v kombinovanomu likuvanni patsiientiv iz mistsevo-poshyrenym ta dyseminovanyim rakom shlunka. *Klinichna onkologhiia*. 2013;(2):38–42. [In Ukrainian].
28. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, 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 Sep;17(9):2370–7. doi:10.1245/s10434-010-1039-7.
29. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, Bandou E, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology*. 2001 Nov–Dec;48(42):1776–82.
30. Kim JY, Bae HS. A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP). *Gastric Cancer*. 2001;4(1):27–33. doi: 10.1007/s101200100013.
31. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer*. 1999 Feb 1;85(3):529–34.
32. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Oct;14(10):2702–13. doi: 10.1245/s10434-007-9487-4.
33. Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, Chen X, Xu Y, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2012 Nov 16;12:526. doi: 10.1186/1471-2407-12-526.
34. Hultman B, Lundkvist J, Glimelius B, Nygren P, Mahteme H. Costs and clinical outcome of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Acta Oncol*. 2012 Jan;51(1):112–21. doi: 10.3109/0284186X.2011.594809.
35. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirono Y, Sahara H, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J Surg*. 1994 Jan–Feb;18(1):150–5.
36. Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A, Sugarbaker PH. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World J Surg*. 2001 Aug;25(8):985–90.
37. Konstantinidis IT, Young C, Tsikitis VL, Lee E, Jie T, Ong ES. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion: The University of Arizona early experience. *World J Gastrointest Surg*. 2012;4(6):135–40. doi: 10.4240/wjgs.v4.i6.135.

Отримана 11.08.2018