

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-149-156>

Перитонеальный канцероматоз при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Достижения и перспективы

Ш.Х. Ганцев, К.Ш. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, К.Р. Ишмуратова*

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Ишмуратова Камилла Рафхатовна, e-mail: kamilla-93@bk.ru

Ганцев Шамиль Ханафиевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2047-963X

Ганцев Камил Шамилович — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-7562-5684

Кзыргалин Шамиль Римович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0001-9721-108X

Ишмуратова Камилла Рафхатовна — аспирант, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-3342-1974

Аннотация

Многие эксперты рассматривают перитонеальный канцероматоз в качестве терминальной стадии заболевания с неблагоприятным течением и прогнозом. Существующие методы лечения показывают неоднозначные результаты эффективности и вызывают многочисленные споры. Данная статья представляет обзор современного состояния проблемы лечения перитонеальных метастазов различного происхождения. В обзоре рассмотрены исторические предпосылки возникновения применяемых методов лечения. Циторедуктивная хирургия и гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия являются предпочитаемым лечением, поскольку при их применении были достигнуты лучшие результаты выживаемости. Альтернативой служат паллиативная хирургия и системная химиотерапия, которые оказались еще более агрессивными и малоэффективными при сравнительной оценке выживаемости. Приведены результаты многочисленных исследований и мнения экспертов об эффективности и целесообразности циторедуктивной хирургии и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии при лечении перитонеального канцероматоза. Однако сегодня рутинное применение данного подхода в повседневной практике активно обсуждается. Несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с перитонеальными метастазами, остается целый ряд нерешенных вопросов. Спорные результаты исследований, поздняя диагностика, низкая эффективность лечения у пациентов с выраженной перитонеальной диссеминацией, возможность проведения циторедуктивной хирургии и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии лишь у ограниченной части больных говорят о важности поиска и разработки методов ранней высокоспецифичной диагностики и тщательного отбора пациентов при выборе той или иной тактики лечения. Знание фундаментальных основ злокачественного распространения является мощным инструментом для определения тактики ведения пациентов и разработки инновационных методов профилактики и лечения канцероматоза брюшины.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, перитонеальный канцероматоз, циторедуктивная хирургия, системная химиотерапия, гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия, перитонеальные метастазы

Для цитирования: Ганцев Ш.Х., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Ишмуратова К.Р. Перитонеальный канцероматоз при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Достижения и перспективы. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):149–156. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-149-156>

Peritoneal Canceromatosis in Malignant Tumors of Various Localizations. Achievements and Prospects

Shamil Kh. Gantsev —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0003-2047-963X

Kamil Sh. Gantsev —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0002-7562-5684

Shamil R. Kzyrgalin —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0001-9721-108X

Kamilla R. Ishmuratova —
Postgraduate Student,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0002-3342-1974

*Shamil Kh. Gantsev, Kamil Sh. Gantsev, Shamil R. Kzyrgalin, Kamilla R. Ishmuratova**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Kamilla R. Ishmuratova, e-mail: kamilla-93@bk.ru

Abstract

Peritoneal carcinomatosis is viewed by many experts as a terminal illness with an unfavourable course and prognosis. Existing therapies are controversial and exhibit ambiguous efficacy. We review the current state of the art in therapy for peritoneal metastases of various origin and its historical background. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy compound the treatment of choice as achieving the highest survival rates. Palliative surgery and systemic chemotherapy are an alternative that proved even more aggressive and ineffective in comparative survival evaluations. Manifold studies and expert opinions exist on the efficacy and expedience of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of peritoneal carcinomatosis. Today, however, their routine use in everyday practice is hotly debated. Despite an evident progress in managing peritoneal metastases, a series of questions remain unsolved. Contentious research data, late diagnosis, low treatment efficacy in severe peritoneal dissemination, a limited applicability of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, all highlight the importance of inventing and developing novel methods for early high-accuracy diagnosis and careful selection of the treatment strategy. Fundamental knowledge of malignant metastasis underlies the choice of patient management and the innovative toolkit for prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis.

Keywords: malignant neoplasms, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, systemic chemotherapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, peritoneal metastases

For citation: Gantsev Sh.Kh., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R., Ishmuratova K.R. Peritoneal Canceromatosis in Malignant Tumors of Various Localizations. Achievements and Prospects. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):149–156. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-149-156>

Введение

Длительное время перитонеальный канцероматоз (ПК) считался терминальной стадией заболевания. Раннее обнаружение перитонеального распространения является сложной задачей [1]. Существующие методы диагностики не всегда позволяют визуализировать опухолевые отсеки небольших размеров. Неинвазивные методы, позволяющие обнаружить диссеминацию брoушины, наиболее эффективны при обширном ее поражении [2]. Для визуализации брoушины в клинической практике применяют компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и комбинированную ПЭТ/КТ [3–6]. Для КТ характерны простота доступа и быстрое получение изображения. МРТ характеризуется относительно более высокой стоимостью, наличием противопоказаний и более длительным временем визуализации, в связи с чем данный метод применяется значительно реже, в качестве дополнения к КТ [7]. При визуализации злокачественных новообразований брoушины методом ПЭТ могут быть получены как ложноотрицательные, обусловленные небольшими опухолевыми отложениями, так и ложноположительные результаты, связанные с поглощением 18F-фтордезоксиглюкозы доброкачественными и воспалительными поражениями брoушины. Ультразвуковое исследование (УЗИ) играет небольшую роль в визуализации злокачественных новообразований брoушины. УЗИ является методом выбора для взятия биопсии под визуальным контролем с целью постановки гистологического диагноза [8, 9].

В многочисленных исследованиях было показано, что КТ не является достаточно точным и специфичным методом при оценке степени ПК, определении прогноза и планировании лечения [10]. Тем не менее КТ остается наиболее универсальным инструментом визуализации при оценке злокачественных новообразований брoушины [11]. МРТ и ПЭТ/КТ могут быть использованы в дополнение к данному методу визуализации, так как обладают рядом преимуществ в некоторых случаях [12–14].

До недавнего времени традиционными методами лечения пациентов с перитонеальными метастазами служили паллиативная хирургия или системная химиотерапия [15–18]. Паллиативная хирургия сопровождалась высокими показателями периоперационной смертности [19]. При проведении всестороннего метаанализа было показано, что выживаемость пациентов при лечении традиционными методами оставалась крайне низкой [20, 21].

Весьма неудовлетворительные данные эффективности существующих методов диагностики и лечения побудили исследователей к детальному и углубленному изучению механизмов метастазирования опухолей в брoушину, поиску наиболее высокоточных специфичных методов обследования и разработке усовершенствованных подходов в лечении пациентов с ПК.

Исторические предпосылки и современный подход в лечении перитонеального канцероматоза

Одним из известных деятелей в этой области является американский хирург Paul H. Sugarbaker. P.H. Sugarbaker является директором Центра злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта больницы MedStar Washington в Вашингтоне. Основные его труды посвящены изучению мезотелиомы брoушины. Доктор наиболее известен своими знаниями в области хирургической онкологии при лечении редких заболеваний, имеющих злокачественное распространение в брюшной полости (мезотелиома, псевдомиксома брoушины, саркома брюшной полости и канцероматоз брoушины). В настоящее время P.H. Sugarbaker признан ведущим мировым экспертом по мезотелиоме брoушины. За многие годы он опубликовал более 900 статей и глав в книгах, отредактировал 7 книг, выпустил 24 видеоролика и получил 4 звания почетного профессора [22].

P.H. Sugarbaker et al. впервые подробно описали механизм имплантационного метастазирования колоректального рака в брoушину, выделив пять взаимозависимых друг от друга этапов:

- отделение опухолевых клеток от первичной опухоли и получение доступа к брoушине;
- включение свободных опухолевых клеток в перитонеальный транспорт;
- прикрепление к брoушине, проникновение в субперитонеальное пространство;
- пролиферация;
- ангиогенез.

Были описаны ключевые моменты имплантационного метастазирования опухоли, механизм опухолево-мезотелиального взаимодействия с участием молекул адгезии и эпителиально-мезенхимального перехода, а также роль ятрогенного распространения клеток опухоли в ходе хирургического вмешательства на органах брюшной полости. По мнению авторов, перитонеальные метастазы являются следствием отслоения первичных опухолевых клеток с последующей перитонеальной их имплантацией или распространением злокачественных клеток во время хирургических манипуляций с опухолью [23]. Клетки прикрепляются к брoушине в результате сложного молекулярного взаимодействия между раковыми клетками и элементами хозяина и проникают в подбрюшинный слой, где ангиогенез способствует их росту [24].

Лечение канцероматоза брoушины, сочетающее циторедуктивную операцию (CRS) с внутрибрюшинной гипертермической химиотерапией (HIPEC), позволило значительно повысить качество и продолжительность жизни онкологических больных с метастазами брoушины. По последним данным подход CRS + HIPEC является многообещающим по сравнению со всеми существующими методами лечения. Данный метод условно можно разделить на два этапа. Первый этап заключается в удалении всех видимых макроскопических опухолевых очагов на поверхности брoушины во время операции. Второй этап состоит в подведении химиотерапевтического

препарата температурой 41–43 °С в брюшную полость, последующей его циркуляции в течение 90 минут с целью уничтожения микроскопических опухолевых клеток, оставшихся после хирургического вмешательства [25]. По ряду исследований применения данного подхода известно, что процедура могла продлить жизнь пациентов до 5 лет, в то время как средняя выживаемость до начала лечения методом HIPEC составляла примерно 6 месяцев. Медиана выживаемости при ПК от колоректального рака без какого-либо лечения составляет около 4–7 месяцев. Паллиативная системная терапия может увеличить этот срок до 12–23 месяцев. Наибольшую эффективность показало применение метода CRS + HIPEC, где медиана общей выживаемости составила от 22 до 63 месяцев с 5-летней выживаемостью 40–51 % у отдельных пациентов [26].

Онлайн-опрос экспертов, проведенный международным сообществом PSOGI, по опыту применения циторедуктивной хирургии и гипертермической интраперитонеальной химиотерапии у отобранных пациентов с резектабельными колоректальными перитонеальными метастазами показал, что CRS + HIPEC широко используются для пациентов с перитонеальными метастазами при колоректальном раке [27]. Однако отсутствие единого протокола ведения пациентов данной группы вызывает различные модификации лечения, что может привести к неоднородности получаемых результатов. Это подчеркивает необходимость международного сотрудничества по обмену опытом, создания единого подхода и достижения консенсуса по вопросам проведения данной процедуры у пациентов с канцероматозом брюшины.

Исследования по изучению и совершенствованию методов лечения пациентов с перитонеальными метастазами проводятся в Центре перитонеальных метастазов Kishiwada Tokushukai Hospital в Японии. Руководитель данного центра Yutaka Yonemura является сторонником подхода Sugarbaker в лечении перитонеальных метастазов. Ряд его собственных клинических исследований направлен на оценку эффективности комбинированного лечения и выживаемости пациентов при первичной локализации рака в желудке. Y. Yonemura опубликовал сотни статей с результатами исследований в данной области. В 2015 г. в свет вышла его книга в соавторстве с Emel Canbay *Peritoneal Surface Malignancies*. В книге освещены анатомические особенности брюшины, известные молекулярные механизмы развития перитонеального канцероматоза. Книга предназначена для онкологов-хирургов, занимающихся комплексным лечением злокачественных новообразований поверхности брюшины, и включает разделы с подробным описанием предоперационной клинической оценки злокачественных новообразований, подготовки пациентов, необходимого оборудования операционной и техники различных манипуляций при проведении циторедуктивной операции с последующей реконструкцией, интраоперационной гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии и неoadъювантной внутрибрюшинной химиотерапии [28].

Другим известными исследователем в данной области является профессор Yan Li (Китай). Y. Li длительное время занимается фундаментальными и клиническими исследованиями в области инвазии и метастазирования рака, специализируясь на гепато-желудочно-кишечном раке. Он создал серию клеточных линий гепатоцеллюлярного, желудочного и колоректального рака, а также животных моделей для исследований метастазирования рака. С 2003 года группа профессора Y. Li сосредоточилась на клинических исследованиях канцероматоза брюшины. Y. Li провел четыре модельных исследования на животных, чтобы продемонстрировать эффективность как нормотермической, так и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии. Y. Li создал первый специализированный центр лечения перитонеального канцероматоза в Китае [29].

HIPEC в сочетании с циторедуктивной операцией применяется и в России. Метод нашел свое применение у пациентов, страдающих перитонеальной мезотелиомой и псевдомиксомой брюшины, некоторыми типами рака. Лечение подобным образом проводится в десятке специализированных медицинских учреждений, территориально расположенных в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Уфе, Челябинске и других городах России.

Мировые сообщества по перитонеальному метастазированию рака

На сегодняшний день существует международная организация, под названием Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI), занимающаяся вопросами ведения пациентов с метастазами в брюшину. Председателем данного сообщества является доктор Paul H. Sugarbaker. В исполнительный комитет PSOGI входят в общей сложности 15 выдающихся экспертов по лечению злокачественных новообразований брюшины со всего мира. Сообщество выполняет активную работу по распространению имеющихся фундаментальных научных знаний и передаче многолетнего клинического опыта при ведении пациентов данной группы. Работа с населением проводится по всему миру. Благодаря деятельности PSOGI достигнуты положительные результаты при лечении пациентов с раком желудочно-кишечного тракта, гинекологической сферы и мезотелиомой брюшины [30].

Награды за достижения в данной области (PSOGI Lifetime Achievement Awards) удостоен доктор Francois Noel Gilly (Франция). В 1989 году он провел первую HIPEC в Европе у молодых женщин с раком желудка. F.N. Gilly разработал методы циторедуктивной хирургии и HIPEC, продвигал их во Франции и во всем мире, несмотря на первоначальный серьезный скептицизм онкологического сообщества. Доктор F.N. Gilly разработал закрытую методику, обучил комбинированной процедуре французских и иностранных хирургов, приглашенных в его отделение, провел процедуры во многих современных специализированных центрах по лечению поверхностных злокачественных новообразований брюшины. Он организовал 6-й Международный

семинар по злокачественным новообразованиям поверхности брюшины в Лионе в 2008 году, где впервые были представлены результаты французского регистра, включающего более 1200 пациентов, получавших лечение циторедуктивной хирургией и HIPEC совместными усилиями 25 учреждений. Его команда опубликовала более 180 статей на эту тему. F.N. Gilly создал французскую сеть специализированных центров по редким заболеваниям брюшины, RENAPE, при поддержке Французского национального института рака (INCA) и теперь является одним из лидеров Европейской сети по редким заболеваниям, EURACAN. Эта уникальная сеть RENAPE была и остается инструментом, позволяющим проводить большинство крупных французских клинических испытаний, оценивающих циторедуктивную хирургию и HIPEC в лечении злокачественных новообразований брюшной поверхности различного происхождения [31].

Доктор Frans Zoetmulder (Нидерланды) также удостоен награды за достижения в области лечения злокачественных новообразований брюшины. Его докторское исследование посвящено лечению рака толстой кишки с перитонеальной диссеминацией на мышинной модели. После пребывания в течение одного года с P.H. Sugarbaker в Вашингтонском Институте рака он ввел циторедуктивную хирургию и интраоперационную гипертермическую внутрибрюшинную химиотерапию для лечения злокачественных новообразований брюшины в Нидерландах. F. Zoetmulder лечил сотни пациентов с ПК колоректального происхождения или псевдомиксомой брюшины с помощью этого метода. В 1998 году он убедил Национальный фонд развития голландской медицины в необходимости проведения рандомизированного исследования преимуществ циторедуктивной хирургии и интраоперационной гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии. С помощью гранта он провел исследование, продемонстрировавшее явное преимущество выживания для пациентов с колоректальным ПК. Аббревиатура HIPEC впервые была использована в этом исследовании. Циторедуктивная хирургия и гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия были внедрены в национальные рекомендации Нидерландов по лечению ПК колоректального происхождения, что во многом объясняется его инициативой. Обнадеживающие результаты исследования привели к последующему развитию других аналогичных центров в Нидерландах, которых в настоящее время девять [32].

Применение CRS + HIPEC и его эффективность

Основной задачей хирургического лечения перитонеального канцероматоза является удаление первичной опухоли с зонами регионарного лимфогенного метастазирования и отсевами в брюшине. В ходе операции возможно удаление лишь видимых очагов опухоли. В связи с этим для исключения возможности рассеивания опухолевых клеток по брюшине хирургическое лечение необходимо сочетать с химиотерапевтическим. Внутрибрюшинное введение химиопрепаратов

позволяет подводить более высокие дозы препаратов, что невозможно в условиях системной химиотерапии ввиду выраженной токсичности. Для усиления эффективности интраперитонеальной терапии необходимо использовать высокомолекулярные цитотоксические препараты, что позволит обеспечить длительное нахождение препарата в брюшной полости и минимизировать его попадание в системный кровоток через перитонеально-плазменный барьер. Введение химиопрепаратов в условиях повышенной температуры усиливает проникновение лекарственных агентов в ткани за счет снижения интерстициального давления в опухоли [33, 34].

Системный обзор с метаанализом опубликованной литературы по лечению пациентов с ПК от колоректального рака методом CRS + HIPEC подтвердил, что CRS + HIPEC может принести больше пользы, чем традиционная терапия (паллиативная хирургия и системная химиотерапия). В 2003 г. Verwaal et al. опубликовали данные рандомизированного исследования о преимуществе использования CRS + HIPEC по сравнению с системной химиотерапией и паллиативной хирургией у пациентов с перитонеальным канцероматозом колоректального рака. В исследовании приняли участие 105 пациентов. Период наблюдения составил 21,6 месяца. В группе пациентов, у которых применялась CRS + HIPEC, средняя выживаемость значительно превосходила таковую в группе пациентов с традиционным лечением и составила 22,3 против 12,6 месяца. Однако у пациентов с пораженными 6 или 7 областями брюшной полости после проведения CRS + HIPEC прогноз оставался неблагоприятным [35].

В 2017 году группа голландских исследователей запустила многоцентровое контролируемое исследование по изучению безопасности, переносимости и осуществимости циторедуктивной хирургии и HIPEC в качестве основного варианта лечения пациентов с распространенным раком желудка с диссеминацией в брюшину, а также сравнению общей выживаемости между пациентами с раком желудка с перитонеальной диссеминацией, получавших паллиативную системную химиотерапию, и пациентами, получавшими гастрэктомию, CRS и HIPEC после неoadъювантной системной химиотерапии. В качестве экспериментального метода используется открытый способ проведения HIPEC с гипертермическим оксалиплатином 460 мг/м^2 в течение 30 минут, а затем с нормотермическим доцетакселом в течение 90 минут в возрастающих дозах (0, 50, 75 мг/м^2). Первичной конечной точкой является токсичность, связанная с лечением [36, 37]. В 2020 г. были опубликованы первые результаты по применению циторедуктивной хирургии в сочетании с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией у 37 пациентов. Гастрэктомию в сочетании с циторедуктивной хирургией и HIPEC была возможна при использовании 460 мг/м^2 оксалиплатина и 50 мг/м^2 нормотермического доцетаксела. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 17 из 25 пациентов. Исследование продолжается. Основная цель: определить, имеют

ли пациенты с раком желудка с перитонеальной диссеминацией, получавшие системную химиотерапию, гастрэктомию, CRS и HIPEC, преимущество в выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими только паллиативную системную химиотерапию [38]. Desiderio et al. обобщили имеющиеся исследования по изучению роли гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии HIPEC при раке желудка на разных стадиях заболевания. Сравнению подверглись HIPEC и стандартное онкологическое лечение рака желудка поздней стадии с ПК и без него. В исследование были включены клинические испытания за период с 1 января 1985 по 1 июня 2016 г. по базам данных Medline и Embase. Всего было включено 2520 пациентов (11 рандомизированных и 21 нерандомизированное контрольное испытание). В группе пациентов с ПК наблюдалось увеличение медианы выживаемости 4 месяца в пользу группы HIPEC [39].

В настоящее время проводится ряд исследований, основной целью которых является определение роли внутрибрюшинной гипертермической химиотерапии для профилактики ПК у пациентов с высоким риском рецидива рака желудка после хирургического лечения [40].

Результаты применения CRS + HIPEC при перитонеальном метастазировании сильно различаются в зависимости от общего статуса пациента, выбранного химиопрепарата и др. Комбинированный подход требует оптимального отбора пациентов с адекватным статусом работоспособности и точным предоперационным расширенным исследованием, а ключом к лучшим результатам выживания является обеспечение полной циторедукции. Последние научные данные всестороннего обзора клинических испытаний и метаанализов безрецидивной и общей выживаемости после лечения являются противоречивыми в отношении клинической эффективности CRS + HIPEC [41]. Альтернативой метода CRS в сочетании с HIPEC служат паллиативная хирургия и системная терапия, которые оказались еще более агрессивными и малоэффективными при сравнительной оценке выживаемости.

Спорные результаты исследований, поздняя диагностика, низкая эффективность лечения у пациентов с выраженной перитонеальной диссеминацией, возможность проведения подхода CRS + HIPEC лишь у ограниченной части больных говорят о важности поиска и разработки методов ранней и высокоспецифичной диагностики, а также тщательного отбора пациентов при выборе той или иной тактики лечения [42–44].

Большое количество данных в литературе продемонстрировало преимущества индивидуализированных подходов, таких как комбинация системных и местных вариантов лечения для отдельных групп пациентов [45–47]. Вопрос о целесообразности рутинного применения подхода Sugarbaker у пациентов с канцероматозом брюшины до сих пор остается открытым [48].

В 2010 году Yonemura et al. предложили использовать мультидисциплинарный подход, включающий двустороннюю неoadъювантную внутрибрюшинно-си-

стемную химиотерапию с перитонэктомией, гипертермической внутрибрюшинной химиоперфузией (HIPEC) и ранней послеоперационной внутрибрюшинной химиотерапией. В качестве показаний для применения данной методики рекомендованы локализованные формы ПК при операбельном раке желудка [49]. В ходе клинических испытаний было выяснено, что наиболее частыми осложнениями при использовании данной методики явились образование пищеварительных свищей, несостоятельность анастомоза, кишечная непроходимость, внутрибрюшной абсцесс и гематологическая токсичность. У 50–58 % пациентов, несмотря на многокомпонентное лечение, возникали рецидивы, что может быть обусловлено различными факторами. Соответственно, для использования данной методики требуется более строгий отбор пациентов [50, 51].

Лечение пациентов с перитонеальным канцероматозом в России

В настоящее время методы лечения, сопровождающиеся внутрибрюшинной доставкой химиопрепаратов, применяются в Национальном центре лечения больных канцероматозом (МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России). В Центре проводится лечение методом гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии (HIPEC), а также внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC). В хирургическом отделении абдоминальной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова выделена группа, занимающаяся лечением канцероматоза брюшины по методике CRS + HIPEC. Однако применение данных методик в большинстве медицинских учреждений не проводится. Современные инновационные методы требуют высокого уровня подготовки специалистов, не рекомендуются в рутинной клинической практике и допускаются в рамках клинических исследований.

Применение внутрибрюшинной химиотерапии при канцероматозе брюшины показывает свое превосходство по ряду характеристик, включая увеличение медианы выживаемости у отдельных пациентов после лечения. В настоящее время ведется активная исследовательская деятельность ученых-клиницистов в данном направлении. Следует отметить, что ни один из существующих способов лечения канцероматоза брюшины не сопровождается полной регрессией опухолевых отсевов брюшины и не обеспечивает профилактику рецидивов данной патологии в полной мере. Поиск наиболее оптимальных вариантов лечения продолжается.

Заключение

Несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с перитонеальными метастазами, остается целый ряд нерешенных вопросов. Предложенный подход, сочетающий циторедуктивную операцию с HIPEC, проходит дальнейшие клинические испытания. Ряд исследований показывает спорные результаты и возможность применения данного подхода у ограниченной группы

больных. Поздняя диагностика делает невозможным проведение у отдельных пациентов максимально эффективного лечения. В настоящее время нет единого мнения и о выборе химиотерапевтических агентов, используемых при внутривенном введении препаратов. Более того, точный и последовательный механизм развития метастазирования в брюшину до сих пор неизвестен.

Отсутствие ранней специфичной диагностики, неоднозначные результаты эффективности и осуществимости имеющихся методов лечения говорят о необходимости углубленного изучения данной проблемы. Изучение механизмов развития и прогрессирования перитонеального метастазирования остается главной целью, стоящей перед врачами-онкологами. Знание фундаментальных основ злокачественного распространения является мощным инструментом для определения тактики ведения пациентов и разработки инновационных методов лечения. Главными аспектами в решении поставленных целей служат совместная исследовательская деятельность международного масштаба, изучение фундаментальных основ злокачественного роста и метастазирования, передача имеющегося практического опыта, разработка и совершенствование методов допустимо ранней и высокоинформативной диагностики, своевременное начало лечения и индивидуализированный подход при выборе той или иной тактики.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Pfannenberг C., Schwenzler N.F., Bruecher B.L. State-of-the-art-bildgebung bei peritonealkarzinose. *Rofo*. 2012;184(3):205–13. DOI: 10.1055/s-0031-1281979
- McMullen J.R.W., Sellick M., Wall N.R., Senthil M. Peritoneal carcinomatosis: limits of diagnosis and the case for liquid biopsy. *Oncotarget*. 2017;8(26):43481–90. DOI: 10.18632/oncotarget.16480
- Klump B.D., Schwenzler N., Aschoff P., Miller S., Kramer U., Claussen C.D., et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging*. 2013;38(1):64–71. DOI: 10.1007/s00261-012-9881-7
- Dohan A., Hobeika C., Najah H., Pocard M., Rousset P., Eveno C. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Visc Surg*. 2018;155(4):293–303. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2018.01.002
- Liberale G., Lecocq C., Garcia C., Muylle K., Covas A., Delepote A., et al. Accuracy of FDG-PET/CT in colorectal peritoneal carcinomatosis: potential tool for evaluation of chemotherapeutic response. *Anticancer Res*. 2017;37(2):929–34. DOI: 10.21873/anticancer.11401. PMID: 28179354
- Pfannenberг C., Königsrainer I., Aschoff P., Okşüz M.O., Zieker D., Beckert S., et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1295–303. DOI: 10.1245/s10434-009-0387-7
- Low R.N., Barone R.M., Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1708–15. DOI: 10.1245/s10434-014-4041-7
- Liang L., Wang W., Zhou N., Guo J., Lu Y., Xu H., et al. Value of preoperative ultrasound in evaluating the peritoneal cancer index of pseudomyxoma peritonei. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):192. DOI: 10.1186/s12957-019-1730-5
- Esquivel J., Chua T.C., Stojadinovic A., Melero J.T., Levine E.A., Gutman M., et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2010;102(6):565–70. DOI: 10.1002/jso.21601
- Dromain C., Lebouilleux S., Auperin A., Goere D., Malka D., Lumbroso J., et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging*. 2008;33(1):87–93. DOI: 10.1007/s00261-007-9211-7
- Esquivel J., Chua T.C., Stojadinovic A., Melero J.T., Levine E.A., Gutman M., et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2010;102(6):565–70. DOI: 10.1002/jso.21601
- Patel C.M., Sahdev A., Reznick R.H. CT, MRI and PET imaging in peritoneal malignancy. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):123–39. DOI: 10.1102/1470-7330.2011.0016
- Kauhanen S.P., Komar G., Seppänen M.P., Dean K.I., Minn H.R., Kandler S.A., et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009;250(6):957–63. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b2fafa
- Schmidt S., Meuli R.A., Ahtari C., Prior J.O. Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging: comparison between MDCT, MRI, and 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015;40(5):371–7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000768
- Jaruvongvanich V., Chesta F., Baruah A., Oberoi M., Adamo D., Singh P.G., et al. Palliative treatment for malignant gastrointestinal obstruction with peritoneal carcinomatosis: enteral stenting versus surgery. *Endosc Int Open*. 2020;8(10):E1487–94. DOI: 10.1055/a-1237-3956
- Paul Olson T.J., Pinkerton C., Brasel K.J., Schwarzer M.L. Palliative surgery for malignant bowel obstruction from carcinomatosis: a systematic review. *JAMA Surg*. 2014;149(4):383–92. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.4059
- Stewart C.L., Warner S., Ito K., Raouf M., Wu G.X., Kessler J., et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg*. 2018;55(9):330–79. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2018.08.004
- Tentes A.A., Pallas N., Karamveri C., Kyziridis D., Hristakis C. Cytoreduction and HIPEC for peritoneal carcinomatosis of pancreatic cancer. *J BUON*. 2018;23(2):482–7. PMID: 29745096
- Krouse R.S., Nelson R.A., Farrell B.R., Grube B., Juarez G., Wagman L.D., et al. Surgical palliation at a cancer center: incidence and outcomes. *Arch Surg*. 2001;136(7):773–8. DOI: 10.1001/archsurg.136.7.773
- Verwaal V.J., van Ruth S., de Bree E., van Sloothen G.W., van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
- Halkia E., Kopanakis N., Nikolaou G., Spiliotis J. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis. A review on morbidity and mortality. *J BUON*. 2015;20(Suppl. 1):S80–7. PMID: 26051337
- Sugarbaker P. The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). In: PSOGI.com. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <http://www.psogi.com/people/paul-sugarbaker/>
- Lemoine L., Sugarbaker P., Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7692–707. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7692
- Jayne D. Molecular biology of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 2007;134:21–33. DOI: 10.1007/978-0-387-48993-3_2
- Li Y., Zhou Y.F., Liang H., Wang H.Q., Hao J.H., Zhu Z.G., et al. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies. *World J Gastroenterol*. 2016;22(30):6906–16. DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6906
- McMullen J.R.W., Sellick M., Wall N.R., Senthil M. Peritoneal carcinomatosis: limits of diagnosis and the case for liquid biopsy. *Oncotarget*. 2017;8(26):43481–90. DOI: 10.18632/oncotarget.16480
- Bushati M., Rovers K.P., Sommariva A., Sugarbaker P.H., Morris D.L., Yonemura Y., et al. The current practice of cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal metastases: Results of a worldwide web-based survey of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(12):1942–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.07.003
- Yonemura Y. The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). In: PSOGI.com. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <http://www.psogi.com/people/yutaka-yonemura/>

- 29 Li Y. The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). In: PSOGI.com. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <http://www.psogi.com/people/yan-li/>
- 30 The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) In: PSOGI.com. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <http://www.psogi.com/psogi/mission-statement-of-psogi/>
- 31 PSOGI-Life Time Achievement Awards In: PSOGI.com. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <http://www.psogi.com/people/yan-li/>
- 32 Yan T.D., Cao C.Q., Munkholm-Larsen S. A pharmacological review on intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancy. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(2):109–16. DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.109
- 33 Torres I.J., Litterer C.L., Guarino A.M. Transport of model compounds across the peritoneal membrane in the rat. *Pharmacology.* 1978;17(6):330–40. DOI: 10.1159/000136874
- 34 Verwaal V.J., van Ruth S., de Bree E., van Sloothen G.W., van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(20):3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
- 35 Van der Kaaij R.T., Braam H.J., Boot H., Los M., Cats A., Grootsholten C., et al. Treatment of peritoneal dissemination in stomach cancer patients with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): rationale and design of the PERISCOPE study. *JMIR Res Protoc.* 2017;6(7):e136. DOI: 10.2196/resprot.7790
- 36 Koemans W.J., van der Kaaij R.T., Boot H., Buffart T., Veenhof A.A.F.A., Hartemink K.J., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer.* 2019;19(1):420. DOI: 10.1186/s12885-019-5640-2
- 37 Van der Kaaij R.T., Wassenaar E.C.E., Koemans W.J., Sikorska K., Grootsholten C., Los M., et al. Treatment of PERitoneal disease in Stomach Cancer with cytoreductive surgery and hyperthermic intraPERitoneal chemotherapy: PERISCOPE I initial results. *Br J Surg.* 2020;107(11):1520–8. DOI: 10.1002/bjs.11588
- 38 Desiderio J., Chao J., Melstrom L., Warner S., Tozzi F., Fong Y., et al. 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.030
- 39 Seshadri R.A., Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1114–30. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1114
- 40 Sánchez-Hidalgo J.M., Rodríguez-Ortiz L., Arjona-Sánchez Á., Rufián-Peña S., Casado-Adam Á., Cosano-Álvarez A., et al. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World J Gastroenterol.* 2019;25(27):3484–502. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3484
- 41 Glockzin G., Schlitt H.J., Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2009;7:5. DOI: 10.1186/1477-7819-7-5
- 42 Piso P., Glockzin G., von Breitenbuch P., Sulaiman T., Popp F., Dahlke M., et al. Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. *Cancer J.* 2009;15(3):236–42. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181a58f30
- 43 Nikeghbalian S., Nikoupour H., Dehghani M., Karami M.Y., Hemati R. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy for management of peritoneal carcinomatosis. *Arch Iran Med.* 2018;21(4):158–63. PMID: 29693406
- 44 Neshet E., Greenberg R., Avital S., Skornick Y., Schneebaum S. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(11):787–90. PMID: 18085034
- 45 Spiliotis J.D., Halkia E., Boumiv V.A., Vassiliadou D.T., Pagoulata A., Efstathiou E. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis in the elderly. *Int J Surg Oncol.* 2014;2014:987475. DOI: 10.1155/2014/987475
- 46 Baratti D., Kusamura S., Deraco M. The Fifth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy (Milan, Italy, December 4–6, 2006): methodology of disease-specific consensus. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):258–62. DOI: 10.1002/jso.21056
- 47 Mo S., Cai G. Multidisciplinary Treatment for Colorectal Peritoneal Metastases: Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1516259. DOI: 10.1155/2016/1516259
- 48 Montori G., Coccolini F., Ceresoli M., Catena F., Colaanni N., Poletti E., et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. *Int J Surg Oncol.* 2014;2014:912418. DOI: 10.1155/2014/912418
- 49 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
- 50 Rovers K.P., Bakkers C., Simkens G.A.A.M., Burger J.W.A., Nienhuijs S.W., et al. Perioperative systemic therapy and cytoreductive surgery with HIPEC versus upfront cytoreductive surgery with HIPEC alone for isolated resectable colorectal peritoneal metastases: protocol of a multicentre, open-label, parallel-group, phase II-III, randomised, superiority study (CAIRO6). *BMC Cancer.* 2019;19(1):390. DOI: 10.1186/s12885-019-5545-0
- 51 Seshadri R.A., Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1114–30. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1114