

*В.М. Хомяков, Д.Д. Соболев, И.В. Колобаев, А.В. Чайка, А.Б. Уткина,
А.Л. Корниецкая, Ф.Р. Виндиза, А.Б. Рябов*

Конверсионная хирургия при раке желудка IV стадии. Обзор литературы и опыт МНИОИ им. П.А. Герцена

МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Метастатический рак желудка характеризуется неблагоприятным прогнозом, несмотря на успехи в хирургии и химиотерапии. Согласно современным клиническим рекомендациям хирургическое лечение при раке желудка IV стадии показано только при наличии urgentных осложнений. Новый подход к ведению больных с исходно нерезектабельным и/или метастатическим раком желудка включает на первом этапе проведение системной химиотерапии и последующую хирургическую резекцию, при условии, что больные могут быть оперированы в объеме R0. Такой подход известен как «конверсионная хирургия».

В обзоре литературы с анализом собственного опыта приведены результаты применения конверсионной хирургии при раке желудка с отдаленными метастазами различной локализации (в печени, парааортальных лимфатических узлах, по брюшине), что позволяет сформулировать показания к данному методу лечения. Также в работе представлено 15 собственных случаев конверсионной хирургии, дополненной интраперитонеальной химиотерапией (гипертермической или аэрозольной под давлением) у 12 больных. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 мес.

Заключение: анализ литературы и собственный опыт свидетельствуют о существенном увеличении выживаемости больных раком желудка с олигометастазами, оперированных в объеме R0 по сравнению с паллиативной лекарственной терапией, однако критерии отбора больных для выполнения конверсионных вмешательств требуют дальнейшего уточнения по результатам крупных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: рак желудка, олигометастазы, перитонеальный карциноматоз, конверсионная хирургия, гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ), внутрибрюшная аэрозольная терапия под давлением (ВАХД), обзор

Введение

Рак желудка продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, занимая третье место среди причин смертности от злокачественных новообразований в мире [1].

В Российской Федерации абсолютное число пациентов с впервые установленным диагнозом рака желудка также неуклонно растет. Так за 2017 год было выявлено 37 297 новых случаев заболевания, что соответствует 5 месту в структуре онкозаболеваемости. Самостоятельное хирургическое лечение обеспечивает стойкое выздоровление только при ранних стадиях заболевания. При более распространенном опухолевом процессе результаты хирургического лечения остаются малоудовлетворительными. Между тем до 70% новых случаев рака желудка в нашей стране выявляют при III-IV стадиях заболевания [2].

Согласно результатам крупных рандомизированных исследований применение неоадьювантной химиотерапии при резектабельном местнораспространенном раке желудка приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости пациентов [3].

Так в британском исследовании MAGIC, опубликованном в 2006 г., было показано преимущество комбинированного метода лечения, включающего периоперационную химиотерапию по схеме ECF с последующим хирургическим вмешательством по сравнению с только хирургическим лечением. Опубликованные в 2018 г. результаты германского исследования FLOT4 окончательно укрепили позиции периоперационной химиотерапии как наиболее эффективного метода комбинированного лечения резектабельного рака желудка. В данном исследовании было продемонстрировано достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости больных раком желудка по сравнению протоколом MAGIC, включая группу больных с диффузным раком желудка [4, 5].

Однако при IV стадии заболевания согласно современным рекомендациям хирургическое лечение показано только при возникновении

ургентных осложнений (кровотечение, перфорация, распад опухоли и т.п.). При отсутствии осложнений предпочтение отдают паллиативной химиотерапии. Так в исследовании REGATTA, проведенном в Японии, Южной Корее и Сингапуре в 2016 г., было показано, что выполнение паллиативной гастрэктомии с последующей химиотерапией у пациентов с неосложненным раком желудка IV стадии и одной локализацией отдаленных метастазов (печень, брюшина или парааортальные лимфатические узлы) не улучшает выживаемость по сравнению с только лекарственной терапией, а в некоторых подгруппах даже ухудшает результаты лечения [6].

Между тем, результаты так называемых циторедуктивных операций при раке желудка с отдаленными метастазами, при которых удаляют не только первичную опухоль, но и резектабельные метастатические очаги, не столь однозначны.

Так исследование AIO-FLOT3, проведенное в Германии в 2013 г., показало улучшение выживаемости больных раком желудка с наличием ограниченных отдаленных метастазов после проведения неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT с последующим хирургическим вмешательством. В группу ограниченного метастатического поражения (группа В) включили больных с поражением забрюшинных лимфатических узлов (парааортальных, аортокавальных, мезентериальных) и/или одного органа категории M1 (ограниченный карциноматоз брюшины, единичные метастазы в печени, метастазы в яичниках, Вирхова узел). Всего в исследование включено 252 пациента, разделенных на 3 группы. В первую группу (А) были включены пациенты с резектабельным раком желудка (n=51), во вторую (В) больные с ограниченным метастатическим поражением (n=60) включая поражение забрюшинных лимфатических узлов у 45% больных, метастазы в печени — у 18,3%, в легких — у 16,7%, карциноматоз брюшины выявлен — у 6,7% больных. И в третью группу (С) вошли больные с распространенным метастатическим поражением, не предполагающим выполнение циторедуктивной операции (n = 127). В группе В у 36 из 67 больных удалось выполнить циторедуктивные операции. Медиана общей выживаемости группы В составила 22,9 мес. по сравнению с 10,7 мес. в группе С, причем для оперированных больных группы В медиана выживаемости не достигнута. На основании проведенного исследования авторами сделан вывод о потенциальной эффективности циторедуктивных операций при раке желудка с ограниченным метастатическим поражением при условии ответа на лекарственную терапию [7].

За последние годы в мировой литературе появляется все больше сообщений об успеш-

ном выполнении условно «радикального» хирургического вмешательства (R0) у больных с исходно нерезектабельным раком желудка IV стадии в том случае, если удалось достичь выраженной положительной динамики после проведенной на первом этапе химиотерапии. Применение агрессивной лекарственной терапии с включением трех (FLOT, DCF) и даже четырех (FOLFIRINOX) цитостатиков позволяет добиться значительного сокращения объема поражения, что позволяет выполнить операцию по полному удалению первичной опухоли и всех метастатических очагов. Данный подход получил название «конверсионная хирургия».

Классификация метастатического рака желудка

Согласно классификации TNM 7ed. к IV стадии рака желудка относят гетерогенную группу пациентов: это больные с перитонеальным карциноматозом, включая категорию *cut+*, больные с метастатическим поражением печени, яичников, метастатическим поражением лимфатических узлов категории M1, а также разнообразные сочетания метастатического поражения. Учитывая все вышеперечисленное, для более эффективного планирования лечебной тактики японский хирург K.Yoshida et al. предложил подразделить IV стадию рака желудка на биологические категории [8].

В данной классификации пациенты IV стадии разделены на 4 категории, при этом наличие перитонеального карциноматоза в данной классификации рассматривается как ключевой прогностический и биологический фактор. Пациентов без поражения брюшины относят к категории 1 (потенциально резектабельные метастазы) и категории 2 (относительно резектабельные метастазы). Больных, у которых диагностирован макроскопически определяемый перитонеальный карциноматоз, подразделяют на категорию 3 (потенциально нерезектабельные метастазы) и категорию 4 (неизлечимые метастазы), к которой относят больных с сочетанием перитонеального карциноматоза и метастазов других локализаций. Тактика лечения вырабатывается в зависимости от распространенности метастатического опухолевого процесса и ответа на проведенное лекарственное лечение, причем даже для категорий 3 и 4 предусмотрен вариант выполнения циторедуктивной операции.

Конверсионная хирургия при перитонеальном карциноматозе

Синхронный перитонеальной карциноматоз является наиболее частым путем метастази-

рования рака желудка и встречается в 14-43% случаев [9].

Прогноз выживаемости при наличии перитонеального карциноматоза при раке желудка крайне неблагоприятный с медианой выживаемости 3-6 мес. [10].

На протяжении длительного времени наличие перитонеального карциноматоза являлось противопоказанием к хирургическому вмешательству и данной группе пациентов назначалась только паллиативная химиотерапия, результаты которой были и остаются малоудовлетворительными. Начиная с 80-х годов прошлого столетия, для лечения больных с перитонеальным карциноматозом стали применять комбинацию циторедуктивной операции с внутрибрюшной гипертермической химиотерапией [11].

Методика HIPEC основана на комбинации двух синергичных противоопухолевых воздействий — локальной гипертермии и внутриволостного введения высоких доз цитостатиков. Как показали исследования, локальная гипертермия помимо собственного цитотоксического действия на опухолевые клетки повышает чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам и глубину проникновения в ткани [12].

Наибольшую эффективность методика HIPEC продемонстрировала именно в качестве адъювантного метода лечения больных с резектабельным раком желудка. Профилактическое использование HIPEC основано на предположении, что, воздействуя на свободные опухолевые клетки и эмболы сразу после выполненной гастрэктомии, можно предотвратить их имплантацию и последующий перитонеальный рецидив [13].

Использование метода HIPEC у больных раком желудка с уже имеющимся карциноматозом брюшины продемонстрировало более скромные результаты. Опубликованный в 2011 году систематический обзор 10 нерандомизированных исследований по использованию циторедуктивных операций в сочетании с HIPEC, который включал более 400 больных, показал, что медиана общей выживаемости в группе полной циторедукции (CC0-CC1) достигает 15 мес., в то время как выживаемость в целом не превысила 7,9 мес. [14].

На сегодняшний день показанием к проведению циторедуктивных операций с HIPEC при диссеминированном раке желудка является ограниченная диссеминация по брюшине (PCI<7) при условии выполнения полной циторедукции CC-0 [15].

Одним из условий успешного выполнения циторедуктивного вмешательства при ограниченном перитонеальном карциноматозе является положительный ответ на химиотерапию, включая внутрибрюшное введение цитостатиков — так

называемый метод NIPS (от англ. — Neoadjuvant Intraperitoneal and Systemic Chemotherapy).

Одним из наиболее перспективных методов внутрибрюшного воздействия в настоящий момент является внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением. Данная методика основывается на распылении химиотерапевтического агента в брюшной полости при помощи специальной форсунки-распылителя посредством лапароскопического доступа. Опыт применения данной методики в условиях МНИОИ свидетельствует о двухкратном увеличении медианы выживаемости по сравнению с самостоятельной паллиативной химиотерапией [16].

Данный метод также может быть использован как компонент предоперационного лекарственного лечения.

Так Chan D.Y. et al. в 2017 году опубликовал результаты лечения 22 пациентов, которым на предоперационном этапе выполняли внутрибрюшное введение паклитаксела в комбинации с системной химиотерапией по схеме XELOX, с последующим хирургическим вмешательством. Медиана продолжительности жизни в исследовании составила 18,8 мес., годовая выживаемость 72,2%. У 7 пациентов была достигнута полная резорбция опухоли, а в 8 наблюдениях был получен частичный ответ. У 4 пациентов хирургическое вмешательство было выполнено в объеме R0, и в двух наблюдениях R1 с медианой выживаемости 21,6 мес. Авторы работы пришли к выводу, что сочетание системной и внутрибрюшной химиотерапии является эффективным методом лечения диссеминированного рака желудка, а у пациентов с положительным ответом на лечение возможно конверсионное хирургическое вмешательство [17].

Yamaguchi K. et al. в 2018 г. сообщили о результатах лечения 84 пациентов, перенесших неоадъювантную системную химиотерапию с последующим конверсионным хирургическим вмешательством. Выживаемость в группе хирургического лечения составила 28,3 мес. против 5,8 мес., у больных, оставленных под наблюдением после завершения химиотерапии. Выживаемость в группе R0 была достоверно выше, чем при R1-2 (56,2 и 16,3 мес. соответственно). Авторы отмечают важность отбора пациентов для конверсионной хирургии [18].

Еще в одной публикации Fukuchi M. et al. описали 40 конверсионных хирургических вмешательств в группе из 151 пациента, получавших комбинированную химиотерапию по схеме S-1 плюс цисплатин или паклитаксел. Операция в объеме R0 была выполнена в 32 наблюдениях. Общая 5-летняя выживаемость в этой группе составил составила 43% [19].

Таким образом, наличие изолированного перитонеального карциноматоза при раке желудка является показанием к проведению на первом этапе системной полихимиотерапии или сочетанной внутрибрюшной и системной химиотерапии. При положительном ответе на химиотерапию, ограниченном карциноматозе и возможности выполнения полной циторедукции CC-0 следует рассматривать возможность хирургического вмешательства.

Конверсионная хирургия при метастазах рака желудка в печени

У некоторых пациентов с IV стадией рака желудка единственным проявлением нерезектабельного опухолевого процесса является метастатическое поражение печени. Проведение системной химиотерапии является стандартом лечения больных, как с синхронным, так и с метасинхронным метастатическим поражением печени, а вопрос об эффективности резекций печени при метастазах рака желудка остается предметом дискуссии [20].

Тем не менее, в мире накоплен значительный опыт хирургического лечения при данной локализации отдаленных метастазов. Так в систематическом обзоре 8 публикаций (2009-2015), было показано улучшение выживаемости пациентов, перенесших резекцию печени по поводу метастазов рака желудка. Медиана выживаемости составила 23,7 мес. в резекционной группе по сравнению с 7,6 мес. в группе паллиативной лекарственной терапии. Неоадьювантная химиотерапия была проведена у 16,4% из 196 оперированных больных, адьювантная — у 55,2% [21].

В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2017 году, на основании данных английского национального госпитального регистра был проведен анализ результатов лечения 87482 пациентов с диагнозом рак желудка. Среди 13841 больных, перенесших гастрэктомию, у 336 было диагностировано метастатическое поражение печени. В 78 случаях была выполнена резекция печени. Выживаемость больных, перенесших наряду с гастрэктомией удаление метастазов в печени, была достоверно выше, чем в группе паллиативной гастрэктомии, приближаясь к результатам радикального лечения резектабельного рака желудка без отдаленных метастазов [22].

Описаны случаи успешного хирургического лечения больных с Her2/neu положительным раком желудка после ответа на системную химиотерапию с включением препарата трастузумаб [23].

Однако, несмотря на проведенные исследования, в настоящий момент общепринятое показание к хирургическому лечению метастати-

ческого поражения печени при раке желудка не разработаны.

В опубликованном в 2015 г. исследовании Kinoshita T. et al. в ретроспективном многоцентровом исследовании проанализировал результаты лечения 256 пациентов раком желудка, перенесших R0 резекцию печени с синхронным или метасинхронным метастатическим поражением. Среднее количество метастазов у пациентов в исследовании составило 2. Адьювантная химиотерапия проведена в 32,8% наблюдений. В отдаленном периоде рецидив заболевания развился у 75% больных, причем более 70% рецидивов составили метастазы в печени. Медиана общей и безрецидивной выживаемости составила 31 и 9,4 мес. соответственно. Трех и 5-летняя общая выживаемость — 41,9% и 31,1%, безрецидивная — 32,4% и 30,1% соответственно. Согласно проведенному анализу независимыми факторами неблагоприятного прогноза были инвазия серозы первичной опухоли желудка, количество метастазов более 3, размер метастазов 5 см и более. Наличие двух и более вышеуказанных факторов может рассматриваться как относительное противопоказание к операции [24].

Таким образом, накопленный опыт свидетельствует об эффективности хирургического лечения у больных раком желудка с олигометастазами в печени после ответа на лекарственную терапию при условии тщательного отбора больных.

Конверсионная хирургия при наличии лимфогенных метастазов категории M1

D2 лимфаденэктомия является стандартом лимфодиссекции при операциях по поводу злокачественных новообразований желудка и подразумевает обязательное удаление лимфатических узлов 1 и 2 порядка, независимо от их вовлечения по данным дооперационного обследования и интраоперационной ревизии. Поражение парааортального лимфатического коллектора, а также забрюшинных лимфатических узлов категории N3 (согласно японской классификации лимфатических узлов) расценивается как IV стадия заболевания. Рутинное выполнение лимфаденэктомии D3 не показано, поскольку ее эффективность не была подтверждена в крупном рандомизированном исследовании [25, 26].

Тем не менее, в ряде ретроспективных исследований было показано, что наличие резектабельных забрюшинных метастазов не исключает выполнения условно радикальной операции, при этом 5-летняя выживаемость больных с поражением парааортальных лимфатических узлов, которым выполнено хирургическое вмешательство с лимфаденэктомией D3, достигает 20% [27].

На сегодняшний день опубликовано два японских исследования 2 фазы, в которых больным раком желудка с массивным поражением регионарных лимфатических узлов, включая парааортальные, на первом этапе проводили системное лечение с последующим хирургическим вмешательством и лимфаденэктомией D3.

В исследовании Yoshikawa T. et al. было включено 55 больных раком желудка с массивным поражением лимфатического коллектора, критериями которого было наличие по данным дооперационного СКТ лимфатических узлов группы N3 >1 см либо группы N2 >3 см или >1.5 см в количестве не менее трех. На первом этапе проводили 2-3 курса системной химиотерапии (иринотекан/цисплатин) с последующим хирургическим вмешательством. Из 55 больных оперировано 49 (из них в объеме R0 — 36). При плановом гистологическом исследовании частота поражения парааортальных лимфоузлов оказалась 64,8%. Трехлетняя выживаемость составила 27%, что в целом выше, чем при проведении паллиативной лекарственной терапии [28].

Еще одно аналогичное исследование было опубликовано Tsuburaya A. et al. в 2014 году. Критерии включения были схожими: поражение лимфатических узлов группы N3 либо группы N2 >3 см или >1.5 см в количестве не менее двух. На первом этапе проводили химиотерапию по схеме S1/цисплатин с последующей D3 гастрэктомией. Из 53 пациентов оперировано 49 (из них в объеме R0 — 43). При плановом исследовании операционного материала поражение лимфатических узлов группы N3 было выявлено в 31% наблюдений. Общая 3-х и 5-летняя выживаемость составила 59 и 53% соответственно. Оба исследования демонстрируют высокую вероятность поражения парааортальных лимфатических узлов при наличии массивных лимфогенных метастазов группы N2 [29].

На международном конгрессе ESMO2018 был представлен объединенный анализ данных двух вышеуказанных исследований. Итоговый показатель 5-летней выживаемости при подтвержденном поражении парааортальных лимфатических узлов при раке желудка составил 16,7% (3-летняя — 20%). Таким образом, подход конверсионной хирургии представляется оправданным у больных раком желудка с поражением парааортальных лимфатических узлов.

Таким образом, тактика «конверсионной хирургии» при раке желудка в настоящее время находит все больше сторонников не только среди азиатских, но и среди европейских хирургов-онкологов. Так в Германии инициирован новый протокол многоцентрового ран-

домизированного исследования AIO FLOT5, в котором предполагается сравнить два варианта лечения больных раком желудка с олигометастазами: периоперационная химиотерапия по схеме FLOT с циторедуктивной операцией или только лекарственная терапия по схеме FLOT [30]. Основным фактором, обеспечивающим успешность конверсионной хирургии при лечении больных с метастатическим раком желудка, является тщательный отбор больных с учетом двух основных критериев — ответа на лекарственную терапию и исходной распространенности опухолевого процесса.

Опыт МНИОИ им. П.А. Герцена

В торакоабдоминальном хирургическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2014 по 2019 гг. накоплен опыт хирургического лечения 15 пациентов, у которых исходно был диагностирован рак желудка IV стадии. На первом этапе была начата системная полихимиотерапия, в некоторых случаях в комбинации с внутрибрюшной аэрозольной химиотерапией под давлением. В результате рестадирирования после успешной лекарственной терапии всем больным было выполнено конверсионное хирургическое вмешательство. При наличии перитонеального карциноматоза операцию дополняли сеансом гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии.

Среди пациентов было 4 мужчин, 11 женщин, средний возраст больных составил 49 лет. В 13 наблюдениях причиной установки 4 стадии заболевания был перитонеальный карциноматоз, в 1 наблюдении при цитологическом исследовании смывов с брюшной полости были выявлены клетки рака, еще в одном случае диагностировано синхронное метастатическое поражение печени.

У всех больных с карциноматозом эффект от проведенной неоадьювантной химиотерапии оценивался при повторной диагностической лапароскопии с биопсией измененных участков брюшины. В случае положительной динамики на фоне проведенной лекарственной терапии и низком значении PCI решался вопрос о выполнении конверсионного хирургического вмешательства, в 12 случаях дополненном сеансом ГИВХ. В одном наблюдении у пациентки с перитонеальным карциноматозом конверсионное хирургическое вмешательство было выполнено без методик дополнительной абластики (значение PCI после химиотерапии стало равно 0), но через 18 мес. было выявлено прогрессирование карциноматоза, по поводу чего проводилась комбинация системной и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии.

Лишь у одной больной представленной группы во время эксплоративной лапаротомии был диагностирован солитарный метастаз SII-III печени. На первом этапе была назначена системная химиотерапия с включением таргетных препаратов в течение 12 месяцев. При контрольном обследовании отмечена значительная регрессия опухолевого очага в печени, что позволило выполнить D2 гастрэктомию с атипичной резекцией левой доли печени.

Послеоперационный период у большинства пациентов протекал без осложнений, за исключением одного случая диафрагмальной грыжи с миграцией удлинённой ободочной кишки в плевральную полость в раннем послеоперационном периоде, что потребовало повторного хирургического вмешательства. Послеоперационной летальности не зафиксировано.

По результатам планового гистологического удаленного препарата лишь в 1 наблюдении наблюдался лечебный патоморфоз 1 степени (по шкале Г.А. Лавниковой). В 2 наблюдениях патоморфологический ответ на проведенное комбинированное лечения не отмечен. Лечебный патоморфоз 2 и 3 степени был у 10 пациентов (по 5 случаев, соответственно). В 1 наблюдении зафиксирован полный ответ на проведенное лекарственное лечение (4 степень).

Более года прожили 7 больных, двухлетний рубеж — 4, из них трое живы и остаются под наблюдением. Медиана выживаемости составила 18 мес. Стоит отметить, что большинство пациентов, включенных в программу конверсионной хирургии, обратились за помощью в период с 2017 по 2019 г., поэтому оценить выживаемость в более отдаленные сроки на момент подготовки публикации не представляется возможным.

Заключение

Метастатический рак желудка является гетерогенным заболеванием, включая случаи ограниченного метастазирования, при которых первичная опухоль и отдаленные метастазы являются потенциально резектабельными. Самостоятельное хирургическое лечение при олигометастатическом раке желудка не приводит к увеличению выживаемости и показано только при развитии urgentных осложнений. Лечение пациентов начинают с лекарственной терапии с последующим рестадированием и оценкой возможности выполнения циторедуктивной операции. Проведение на первом этапе системной лекарственной терапии (в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией при перитонеальном карциноматозе) позволяет повысить частоту выполнения R0 резекции и осуще-

ствить отбор больных для выполнения конверсионных вмешательств. Современные режимы химиотерапии повышают частоту объективного ответа и открывают новые возможности для реализации рассматриваемого лечебного подхода. Опубликованные исследования свидетельствуют о существенном увеличении выживаемости больных раком желудка с олигометастазами, оперированных в объеме R0 по сравнению с паллиативной лекарственной терапией, однако критерии отбора больных для выполнения конверсионных вмешательств требуют дальнейшего уточнения по результатам крупных рандомизированных исследований.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer.* — 2015. — Vol. 136(5). — E359-86. — doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г., 2017. — с. 11-12.
3. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355(1). — P. 11-20. — doi: 10.1056/NEJMoa055531.
4. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355(1). — P. 11-20. — doi: 10.1056/NEJMoa055531.
5. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C. et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial // *Lancet.* — 2019. — Vol. 393(10184). — P. 1948-1957. — doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
6. Fujitani K., Yang H.K., Mizusawa J. et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* — 2016. — Vol. 17(3). — P. 309-318. — doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.
7. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C. et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial // *JAMA Oncol.* — 2017. — Vol. 3(9). — P. 1237-1244. — doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.
8. Yoshida K., Yamaguchi K., Okumura N. et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification // *Gastric Cancer.* — 2016. — Vol. 19(2). — P. 329-338. — doi: 10.1007/s10120-015-0575-z.

9. 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. 622-628. — doi: 10.1002/ijc.28373.
10. Chau I., Norman A.R., Cunningham D. et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22(12). — P. 2395-2403. — doi: 10.1200/JCO.2004.08.154.
11. Glehen O., Gilly F.N., Boutitie F. et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from non-ovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients // *Cancer*. — 2010. — Vol. 116(24). — P. 5608-5618. — doi: 10.1002/cncr.25356.
12. Huang J.Y., Xu Y.Y., Sun Z. et al. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13(9). — P. 4379-4385.
13. Yonemura Y., Elnemr A., Endou Y. et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer // *World J. Gastrointest. Oncol.* — 2010. — Vol. 2(2). — P. 85-97. — doi: 10.4251/wjgo.v2.i2.85.
14. Gill R.S., Al-Adra D.P., Nagendran J. 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. — Vol. 104(6). — P. 692-698. — doi: 10.1002/jso.22017.
15. Chia C.S., You B., Decullier E. et al. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? // *Ann Surg. Oncol.* — 2016. — Vol. 23(6). — P. 1971-9. — doi: 10.1245/s10434-015-5081-3.
16. Каприн А.Д., Хомяков В.М., Рябов А.Б. и др. Внутривнутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением у больных диссеминированным раком желудка // *Журнал: Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. — 2016. — Т. 5(2). — С. 12-18. — doi:10.17116/onkolog20165212-18.
17. 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(3). — P. 425-433. — doi: 10.1007/s11605-016-3336-3.
18. Yamaguchi K., Yoshida K., Tanahashi T. et al. The long-term survival of stage IV gastric cancer patients with conversion therapy // *Gastric Cancer*. — 2018. — Vol. 21(2). — P. 315-323. — doi: 10.1007/s10120-017-0738-1.
19. Fukuchi M., Ishiguro T., Ogata K. et al. Prognostic Role of Conversion Surgery for Unresectable Gastric Cancer // *Ann Surg Oncol.* — 2015. — Vol. 22(11). — P. 3618-3624. — doi: 10.1245/s10434-015-4422-6.
20. Boku N., Yamamoto S., Fukuda H. et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study // *Lancet Oncol.* — 2009. — Vol. 10(11). — P. 1063-1069. — doi: 10.1016/S1470-2045(09)70259-1.
21. Ying-Yang Liao, Ning-Fu Peng, Di Long et al. Hepatectomy for liver metastases from gastric cancer: a systematic review // *BMC Surg.* — 2017. — Vol. 17. — P. 14. — doi: 10.1186/s12893-017-0215-0.
22. Markar S.R., Mackenzie H., Mikhail S. et al. Surgical resection of hepatic metastases from gastric cancer: outcomes from national series in England // *Gastric Cancer*. — 2017. — Vol. 20(2). — P. 379-386. — doi: 10.1007/s10120-016-0604-6.
23. Nagae A., Nishikawa K., Maeda S. et al. A Case of Hepatic Resection after Neoadjuvant Chemotherapy for Single Liver Metastasis from Gastric Cancer with Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2. — 2018. — Vol. 45(13). — P. 2423-2425.
24. Kinoshita T., Kinoshita T., Saiura A. et al. Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases // *Br. J. Surg.* — 2015. — Vol. 102(1). — P. 102-107. — doi: 10.1002/bjs.9684.
25. Kunisaki C., Akiyama H., Nomura M. et al. Comparison of surgical results of D2 versus D3 gastrectomy (para-aortic lymph node dissection) for advanced gastric carcinoma: a multi-institutional study // *Ann Surg Oncol.* — 2006. — Vol. 13(5). — P. 659-667.
26. Sasako M., Sano T., Yamamoto S. et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359(5). — P. 453-62. — doi: 10.1056/NEJMoa0707035.
27. Fujimura T., Nakamura K., Oyama K. et al. Selective lymphadenectomy of para-aortic lymph nodes for advanced gastric cancer // *Oncol. Rep.* — 2009. — Vol. 22(3). — P. 509-514.
28. Yoshikawa T., Sasako M., Yamamoto S. et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96(9). — P. 1015-1022. — doi: 10.1002/bjs.6665.
29. Tsuburaya A., Mizusawa J., Tanaka Y. et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis // *Br. J. Surg.* — 2014. — Vol. 101(6). — P. 653-60. — doi: 10.1002/bjs.9484.
30. Al-Batran S.E., Goetze T.O., Mueller D.W. et al. The RE-NAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophago-gastric junction — a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI // *BMC Cancer*. 2017. — Vol. 17(1). — P. 893. — doi: 10.1186/s12885-017-3918-9.

Поступила в редакцию 01.10.2019 г.

*V.M. Khomiakov, D.D. Sobolev, I.V. Kolobaev,
A.V. Chaika, A.B., Utkina, A.L. Kornietskaya,
F.R. Vindiza, A.B. Ryabov*

**Conversion surgery for stage IV gastric cancer.
Literature review and own experience**

P.A. Hertsen Moscow Research Oncological Institute

Metastatic gastric cancer is associated with poor prognosis despite of advances in chemotherapy and surgery. According to current clinical guidelines surgical treatment for stage IV gastric cancer patients is indicated only for urgent complications. New approach for the management of patients with initially unresectable or metastatic gastric cancer includes primary systemic chemotherapy and following surgical resection if the patients are able to undergo complete resection. This approach is known as conversion surgery.

In the review with presentation of own experience the results of conversion surgery for gastric cancer with distant metastases of various localization (liver, paraaortic lymph nodes and peritoneum) were reported. These results allow to define indications for this treatment strategy. 15 conversion surgery cases are presented, 12 of them were combined with HIPEC or PIPAC. Median progression-free survival was 18 months.

Conclusion: literature analysis and own experience have shown that conversion surgery after chemotherapy increases the overall survival of patients with oligometastatic gastric cancer who underwent complete resection as compared with palliative chemotherapy. However the clear selection criteria for conversion surgery are needed from randomized controlled trials.

Key-words: gastric cancer, oligometastases, conversion surgery, peritoneal carcinomatosis, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC), review