



А.А. Захаренко, М.А. Беляев, И.В. Вервекин, И.А. Палтышев

Методы профилактической внутрибрюшинной химиотерапии в лечении рака желудка с высокими рисками перитонеального канцероматоза (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Прогрессирование после радикального лечения при раке желудка определяет неблагоприятный прогноз для жизни пациента. Канцероматоз брюшины — частый вариант прогрессирования, при котором возможности системной химиотерапии ограничены. Профилактика развития канцероматоза в лечении неметастатического рака желудка могла бы уменьшить частоту прогрессирования. Представленный обзор литературы освещает завершённые и продолжающиеся исследования по регионарным методам внутрибрюшинной химиотерапии, применяющиеся в процессе комплексного радикального лечения с целью профилактики перитонеального канцероматоза рака желудка у пациентов с высоким риском его возникновения. Авторами проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ. При анализе использованы источники, индексируемые в базах данных Scopus и Web of Science (99 %), РИНЦ (1 %), а также базы данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки (NLM, ClinicalTrials.gov) и реестра клинических испытаний США ICH GCP. Около 50 % работ опубликованы за последние 5 лет. Для написания данного литературного обзора было использовано 62 источника.

Ключевые слова: обзор; рак желудка; внутрибрюшинная химиотерапия; аэрозольная; гипертермическая

Для цитирования: Захаренко А.А., Беляев М.А., Вервекин И.В., Палтышев И.А. Методы профилактической внутрибрюшинной химиотерапии в лечении рака желудка с высокими рисками перитонеального канцероматоза (обзор литературы). Вопросы онкологии. 2023;69(2):195–202. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-195-202

Введение

Комплексное лечение местно-распространенного неметастатического рака желудка (РЖ) в

сочетании с современной периоперационной химиотерапией (ХТ) в настоящее время является стандартным протоколом для больных РЖ со II–III стадией [1]. Несмотря на это, 5-летняя выживаемость при данных стадиях не превышает 40 % с частотой рецидивов 40–80 % [2]. Наиболее частым вариантом прогрессирования при РЖ является канцероматоз брюшины, когда ожидаемая продолжительность жизни ограничивается 3–9 мес. [3]. Метастазы РЖ по брюшине возникают у трети больных и определяют неблагоприятный прогноз [4]. Исследование, S.P. Dineen и J.M. Pimiento (2021) с участием более 1000 пациентов, перенесших радикальную гастрэктомию D2 по поводу РЖ, выявило прогрессирование у половины больных, из них в виде канцероматоза, возникшего в период до 1,5 лет после успешно выполненной радикальной операции — у 15,5 % [5]. Другие исследования продемонстрировали плохое проникновение химиопрепаратов в брюшину при системной химиотерапии и значимую ее токсичность [6, 7].

К факторам высокого риска развития канцероматоза брюшины при РЖ относят серозную инвазию опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, наличие свободных опухолевых клеток, выявленных при цитологическом исследовании смывов с брюшины (Cy+/P0) [8, 9, 10, 11, 12]. Примечательно, что положительные данные цитологического исследования, даже при отсутствии метастатического поражения брюшины имеют те же прогнозы, что и уже имеющийся канцероматоз [13]. Y. Yonemura и соавт. показали, что при исходной Cy+/P0 после радикального лечения канцероматоз брюшины развивался у 80 % пациентов в сравнении с 45 % пациентов с отрицательными результатами (Cy-/P0) [14].

Принято полагать, что канцероматоз брюшины возникает по причине циркулирующих в брюшной полости свободных опухолевых клеток, которые или спонтанно «открепляются» от первичной опухоли с поверхности серозной оболочки, или появляются в результате интраоперационной диссеминации при хирургических манипуляциях [15].

Некоторые авторы придают теории ятрогенной диссеминации основное значение [16]. Именно поэтому некоторыми исследовательскими группами предложено физическим способом удалять свободные опухолевые клетки, что теоретически должно уменьшать метастазирование свободных раковых клеток в брюшину и брюшную полость. С этой целью проводится обширный интраоперационный перитонеальный лаваж брюшной полости большим количеством физиологического раствора (Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage — EIPL). В 2009 г. Kuramoto и соавт. впервые доложили, что EIPL может продлить общую и безрецидивную выживаемость после выполнения радикальных операций по поводу РЖ в сочетании с внутрибрюшинной химиотерапией [17]. Впоследствии были проведены четыре многоцентровых рандомизированных контролируемых исследования для оценки эффективности EIPL в качестве профилактики канцероматоза при местно-распространенном РЖ, которые, к сожалению, не показали значимых различий с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости [18, 19, 20, 21]. Схожий результат был показан и в последнем метаанализе W. Тао и соавт. (2021), объединяющем данные 5 рандомизированных контролируемых исследований, посвященным EIPL [22].

Обоснование внутрибрюшинной химиотерапии. Согласно гипотезе «захвата опухолевых клеток» Р.Н. Sugarbaker и соавт., свободные опухолевые клетки «прикрепляются» в зоне оперативного вмешательства в течение нескольких минут, чему способствует захват фибрина и цитокинов. Захваченные клетки мало восприимчивы к воздействию системной химиотерапии [23]. По этой причине внутрибрюшинная химиотерапия представляется наиболее эффективной, если проводится непосредственно во время операции, либо сразу после нее, поскольку цитостатик непосредственно воздействует на опухолевые клетки в фибрине, образующемся в процессе хирургического вмешательства. Отсроченное введение цитостатика приводит как к худшему его проникновению в клетки, так и к менее равномерному его распределению по брюшной полости из-за возможного спаечного процесса в дальнейшем [24]. Преимущество регионарной химиотерапии перед системной заключается в введении химиопрепарата непосредственно в брюшную полость, что позволяет воздействовать большей концентрацией лекарственного вещества на опухолевые клетки в течение более длительного периода времени при низкой системной концентрации [25, 26]. Поэтому профилактика канцероматоза при имеющихся рисках его возникновения может улучшать отдаленные результаты лечения больных РЖ.

За последние три десятилетия было предложено несколько методик внутрибрюшинной химиотерапии. К ним относятся гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия (Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy — HIPEC), нормотермическая внутрибрюшинная химиотерапия и внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy — PI-PAC). Данные методики применяются при РЖ с лечебной и профилактической целью.

Профилактическая гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия (HIPEC). Целесообразность проведения HIPEC с профилактической целью обусловлено двумя ее благоприятными механизмами: большие объемы жидкости, используемые во время HIPEC, снижают концентрацию свободных циркулирующих опухолевых клеток, а синергетический эффект гипертермии и цитостатика оказывает значимое воздействие на остаточные опухолевые клетки [27].

Первые исследования по сравнению только хирургического подхода и комбинации хирургии с HIPEC с профилактической целью приходятся на конец 80-х годов XX в. [28]. H.J.F. Brenkman и соавт. (2019) в своем систематическом обзоре обобщили результаты наиболее значимых исследований: медиана общей выживаемости (ОВ) составила 32–35 мес. против 22–28 мес. при комбинации HIPEC с операцией в сравнении с только хирургическим лечением, при частоте перитонеальных рецидивов 7–27 % против 14–45 % [29]. Veeharry и соавт. провели трехлетний анализ безрецидивной выживаемости и показали, что в группе профилактической HIPEC 3-летняя ОВ была выше (93 % против 65 %, $p = 0,0054$), а частота возникновения перитонеального канцероматоза ниже (3 % против 23 %, $p < 0,05$) при использовании профилактической HIPEC [30]. В аналогичном ретроспективном исследовании Lee и соавт. частота рецидивов также была значительно ниже в группе профилактической HIPEC, ОВ в группе профилактической HIPEC составила 71,4 % против 40,0 % без HIPEC ($p = 0,01$) [31].

В метаанализе Desiderio и соавт. добавление HIPEC продемонстрировало снижение общего риска прогрессирования (ОР 0,73; 95 % ДИ, 0,59–0,89; $p = 0,002$) [32]. Метаанализ Sun и соавт. на основе 10 РКИ также показал преимущество комбинации HIPEC с хирургическим вмешательством при РЖ стадии T4a без метастазов по брюшине, доказав значительное снижение риска смертности (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,64–0,83; $p < 0,001$), а также прогрессирования в виде перитонеального канцероматоза (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,28–0,72; $p = 0,001$) [33]. В настоящее время проводятся несколько исследований по применению HIPEC в профилактическом режиме (табл. 1).

Таблица 1. Основные продолжающиеся исследования по профилактической HIPEC

№	Оригинальное название	Страна	Период	Критерии включения	Первичные конечные точки	n
1	D2 Resection and HIPEC in Locally Advanced Gastric Carcinoma (GASTRICHIP) [28]	Франция	2013–2026	T3-T4 N0-N+Cy+/-/P0	Общая выживаемость	367
2	Prophylactic Surgery Plus HIPEC With CO2 in Patients Affected by Gastric Carcinoma (GOETH) [29]	Италия	2020–2025	T3-T4 N0-N+Cy+/P0	Безрецидивная выживаемость	240
3	Prophylactic Preoperative HIPEC in Advanced Gastric Cancer at High Risk of Peritoneal Recurrence (CHIMERA) [30]	Польша	2020–2026	T3-T4a/N0-3b Cy?	Прогрессирование по брюшине в течение 6 мес	600
4	HIPEC + FLOT vs. FLOT Alone in Patients With Gastric Cancer and GEJ (PREVENT) [31]	Германия	2020–2027	T3-T4a, Нлюбая M0	Безрецидивная выживаемость	200

Продолжается рандомизированное многоцентровое исследование GASTRICHIP по оценке эффективности HIPEC (оксалиплатин 250 мг/м², длительность 30 мин, температура 42–43 °С, как открытым, так и закрытым способом), выполняемой в дополнение к гастрэктомии D1-D2 после проведенной неоадьювантной химиотерапии при РЖ [34] с оценкой 5-летней ОВ. Критерием включения в исследование является вовлечение опухоли серозной оболочки и/или поражение лимфатических узлов, и/или положительные данные цитологического исследования. Результаты исследования ожидаются к 2026 г. Аналогичное рандомизированное исследование GOETH проводится для сравнения открытого хирургического вмешательства и лапароскопической HIPEC в отношении безрецидивной выживаемости [35]. Также продолжается схожее многоцентровое рандомизированное исследование CHIMERA, в которое планируется включить 600 пациентов для оценки частоты возникновения перитонеального канцероматоза через 6 мес. после операции [36]. В этом исследовании авторы предлагают выполнение предоперационной лапароскопической HIPEC после неоадьювантной химиотерапии FLOT, используя в качестве цитостатика Иринотекан (300 мг/м², длительность 45 мин, температура 42 °С.).

В 2021 г. анонсировано новое многоцентровое, рандомизированное исследование PREVENT с включением 200 пациентов для изучения применения адьювантной интраоперационной HIPEC с Цисплатином (75 мг/м², длительность 90 мин, температура 42 °С) после 3–6 предоперационных циклов FLOT по оценке безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоте рецидивов через 2–3 года [37].

Вопрос повышения риска при проведении HIPEC активно обсуждается и зачастую является контраргументом против использования этой методики в профилактическом режиме. По данным некоторых авторов, проведение HIPEC может приводить к послеоперационной лихорадке, тяжелым местным и/или системными инфек-

циям, несостоятельности анастомоза, кишечной непроходимости, кровотечениям, миелосупрессии и т. д. [38, 39, 40, 41]. В то же время метаанализы рандомизированных контролируемых исследований не показали значительного увеличения частоты послеоперационных осложнений [42, 43]. Таким образом, можно утверждать, что применение HIPEC в профилактическом режиме не является значительным фактором риска и может улучшать отдаленные результаты лечения РЖ при сравнительно невысокой частоте послеоперационных осложнений [44].

Нормотермическая внутрибрюшинная химиотерапия. Нормотермическая внутрибрюшинная ХТ представляет собой введение химиопрепарата в брюшную полость через установленные дренажи во время оперативного вмешательства или посредством установки подкожного перитонеального порта. Так, например, внутрибрюшинное введение Паклитаксела позволило группе авторов элиминировать свободные опухолевые клетки после оперативного вмешательства в случае серозной инвазии или при наличии положительных перитонеальных смывов [45]. К нормотермической внутрибрюшинной химиотерапии относят EPIC — раннюю внутрибрюшинную химиотерапию, которая осуществляется непосредственно в первые сутки после радикального хирургического вмешательства. Kwon и соавт. проводили EPIC больным с серозной инвазией при РЖ комбинацией Митомицина С, вводимого в первые сут после радикального лечения, и 5-Фторурацила в последующие 4 дня [46]. Исследование показало статистически значимое снижение частоты перитонеального рецидива в группе EPIC, составив 18,5 % в сравнении с 32,2 % соответственно (p = 0,038). Пятилетняя общая и специфическая выживаемости при РЖ в группе EPIC составили 47,4 % и 53,1 %, а в группе без EPIC — 26,7 % и 29,7 % соответственно (p = 0,012 и p = 0,011). Опубликованы исследования, сообщающие о почти 80 % 5-летней выживаемости при комбинации системной периоперационной и внутрибрюшинной ХТ Паклитакселом, а так-

же комбинации Паклитаксела и пероральных цитостатиков при серозо-позитивном РЖ после радикальной гастрэктомии [47, 48]. Продолжается наблюдение за долгосрочной выживаемостью в исследовании GAPS, показавшее ранее значимый клинический и патоморфологический ответ (71,4 % и 68,1 % соответственно) при комбинации внутрибрюшинного и внутривенного введения Паклитаксела плюс S-1 с последующей гастрэктомией D2 [49]. В завершённом исследовании INPACT авторам не удалось доказать превосходства внутрибрюшинного над внутривенным введением относительно ОВ или выживаемости без прогрессирования: двухлетняя выживаемость в группах внутрибрюшинной и внутривенной терапии составила 64,1 % и 72,3 % соответственно ($p = 0,573$) [50]. Однако сравнивать результаты этих двух исследований не является корректным, поскольку если в исследовании GAPS включались только пациенты с серозной инвазией как основного фактора негативного прогноза, то в INPACT допускалось включение и больных с положительными перитонеальными смывами, и даже макроскопически определяемыми очагами с минимальным индексом перитонеального карциноматоза (Peritoneal Cancer Index — PCI).

В настоящее время проводится исследование PNOENIX-GC2, в котором пациентов рандомизируют для проведения стандартной системной или комбинированной (внутрибрюшинной и системной) ХТ в зависимости от результатов цитологического исследования перитонеального лаважа. Первичной конечной точкой является безрецидивная выживаемость после 3-летнего периода наблюдения. Всего планируется включить в исследование 300 пациентов [51].

Аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия под давлением (PIPAC). Аэрозольная внутрибрюшинная ХТ (PIPAC) является новым и наименее изученным видом регионарной ХТ. Преимущество его применения заключено в том,

что доставка химиопрепарата в виде аэрозоля позволяет ему лучше всасываться на поверхности брюшины. Проведенные первые исследования по PIPAC прежде всего относились к доказательствам безопасности методики в отношении гигиены труда и переносимости метода [52, 53]. Aiyami и соавт. проанализировали почти 2000 процедур PIPAC более чем на 800 пациентах и сообщили о сравнительно небольшой летальности 2,7 % и небольшой частоте нежелательных явлений (СТСАЕ> II степени) 12–15 % [54]. В дальнейшем PIPAC стал применяться прежде всего при неэффективности и непереносимости системного лечения при прогрессировании заболевания в виде канцероматоза брюшины (КБ). Некоторые исследования показали снижение индекса PCI при лечении методикой PIPAC [55]. Кроме этого, ряд исследователей сообщают о выраженном опухолевом ответе при нескольких последовательных процедурах PIPAC, особенно в сочетании с системной ХТ. Так, например, В. Хомяков и соавт. в проспективном исследовании показали, что PIPAC приводит к патологическому ответу (включая полный и частичный) почти у одной трети пациентов (60 %) и медиане выживаемости 13 мес. [56]. G. Nadiradze и соавт. на небольшой группе больных РЖ и КБ сообщили, что из 60 процедур PIPAC у 24 пациентов (со средним числом PCI — 16) у 50 % пациентов ($n = 12$) наблюдался ответ опухоли с достаточно впечатляющей медианой выживаемости (МВ) в 15,4 мес. Полный патоморфологический ответ наблюдался у 25 % ($n = 6$) пациентов [57]. А исследование Aiyami и соавт. в 2021 г. показало, что МВ может достигать 19 мес. [58].

Профилактическая PIPAC. Методика PIPAC разработана недавно, а большинство исследований проведены на неоднородных группах больных. Опыт об использовании PIPAC в лечебном режиме, т. е. уже при имеющемся перитонеальном канцероматозе невелик. В настоящее время

Таблица 2. Продолжающиеся исследования по профилактической PIPAC

№	Название (оригинальное название)	Страна	Начало/конец	Критерии включения	Конечные точки	Кол-во включенных
1	Adjuvant Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) During Laparoscopic Resection in High-risk Gastric Cancer Patients: A Multicentre Phase-I Study (PIPAC-OPC4)	Дания Швеция	2020–2022	T любая/ N любая/ M0 Cy+/P0	частота осложнений; нежелательные явления	20
2	Neoadjuvant Chemotherapy With Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy(PIPAC) Plus SOX Plus Olaparib (PISOXO) for Locally-invaded-gastric Cancer (DRAGON VI)	Китай	2020–2022	T4bN0-3M0	Частота патоморфологического ответа TRG1a+1b	30
3	Feasibility of adding pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-O+) to standard treatment for resectable high-risk gastric cancer patients	Австралия	2020–2025	T4 или N1-3 или Cy+/P0	частота осложнений	10
4	Oncological Benefits of Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt- (GASPACCO)	Россия	2021–2025	T3-4/ N любая/ M0 Cy+/P0	общая выживаемость	302

нет завершенных исследований об использовании PIPAC в качестве периперационного лечения РЖ высокого риска без макроскопических перитонеальных метастазов. Продолжается несколько исследований, посвященных применению PIPAC с профилактической целью (табл. 2).

Проспективное исследование безопасности PIPAC-OPC4 (основные конечные точки — частота осложнений и нежелательных явлений), проходящее в Дании и Швеции, находится в стадии завершения с оценкой использования метода у 20 пациентов РЖ высокого риска, у которых Су+/P0 является критерием включения в исследование [59]. В качестве одной из вторичных конечных точек авторы планируют определить частоту перевода из Су+/P0 в Су-/P0. Основная цель азиатского исследования Dragon VI — сопоставить эффективность предоперационной PIPAC в сочетании с внутривенной химиотерапией с только системной ХТ у 30 пациентов с местно-распространенным РЖ [60]. Будет проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости с целью получения предварительных результатов для планирования нового рандомизированного контролируемого исследования II/III фазы. При этом авторы не уточняют, является ли предоперационная положительная цитология противопоказанием для включения в исследование. Также в 2021 г. в Австралии начато исследование PIPAC-O+, в котором пациентам с нематастатическим РЖ и высоким риском перитонеального канцероматоза (включая Су+/P0) оценивается стандартная неoadьювантная химиотерапия, с добавлением PIPAC и последующей гастрэктомией. Первичной конечной точкой исследования будет безопасность метода, периперационные осложнения и частота прерываний стандартной схемы комплексного лечения [61]. Су+/P0 является критерием включения в исследование как один из факторов риска канцероматоза брюшины.

Целью проспективного рандомизированного исследования GASPACCO, начатого в 2021 г. в России, является изучение эффективности метода интраоперационной PIPAC в комплексном лечении РЖ в адьювантном режиме (первичная конечная точка — ОВ, вторичные — безрецидивная выживаемость и осложнения) [62]. В исследование включаются пациенты с местно-распространенным РЖ Су-/P0 при стадирующей лапароскопии перед началом неoadьювантного лечения.

Заключение

Несмотря на то, что применение некоторых видов внутрибрюшинной химиотерапии является многообещающей опцией в лечении местно-распространенного РЖ, до настоящего време-

ни отсутствует фундаментальная доказательная база о ее эффективности, позволяющая рекомендовать ее включение в рутинную клиническую практику. Необходимо проведение больших проспективных рандомизированных мультицентровых исследований, направленных на выявление группы больных со злокачественными опухолями желудка, у которых использование методики позволит значительно улучшить непосредственные и отдаленные онкологические результаты лечения.

Вклад авторов

Захаренко А.А. — анализ полученных данных;
Беляев М.А. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
Вервекин И.В. — обзор публикаций по теме статьи;
Палтышев И.А. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Разработка дизайна исследования, анализ и обработка полученных данных финансируются в рамках государственного финансирования научной деятельности в ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Batran SE, 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;393(10184):1948–1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
2. Struller F, Horvath P, Solass W, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919846402. doi:10.1177/1758835919846402.
3. Gockel I, Jansen-Winkel B, Haase L, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in gastric cancer patients with peritoneal metastasis (PM): Results of a single-center experience and register study. *J Gastric Cancer*. 2018;18(4):379–391. doi:10.5230/jgc.2018.18.e37.
4. Dineen SP, Pimiento JM. The landmark series: cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) for treatment of gastric cancer metastatic to peritoneum. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(8):4130–4137. doi:10.1245/s10434-021-09927-7.
5. Seyfried F, von Rahden BH, Miras AD, et al. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin—a longitudinal experience from a prospectively collected

- database of 1108 patients. *BMC Cancer*. 2015;15:73. doi:10.1186/s12885-015-1081-8.
6. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-726. doi:10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
 7. Brandl A, Prabhu A. Intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer peritoneal metastases: an overview of common therapeutic regimens. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(Suppl 1):S32-S44. doi:10.21037/jgo-2020-04.
 8. Wu CW, Lo SS, Shen KH, et al. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg*. 2003;27(2):153-8. doi:10.1007/s00268-002-6279-7.
 9. Yonemura Y, Bandou E, Kinoshita K, et al. Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(3):635-48. doi:10.1016/s1055-3207(03)00035-8.
 10. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, et al. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Annals of Surgical Oncology*. 2005;12(5):347-353. doi:10.1245/aso.2005.03.065.
 11. Homma Y, Ushida S, Yamada M, et al. Positive peritoneal washing cytology in multiple cavities can predict poor prognosis of advanced gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):455-60. doi:10.1245/s10434-009-0764-2.
 12. Marutsuka T, Shimada S, Shiomori K, et al. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. *Clin Cancer Res*. 2003;9(2):678-85.
 13. Coccolini F, Cotte E, Glehen O, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(1):12-26. doi:10.1016/j.ejso.2013.10.019.
 14. 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;2(2):85-97. doi:10.4251/wjgo.v2.i2.85.
 15. Iitaka Y, Kaneshima S, Tanida O, et al. Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. *Cancer*. 1979;44(4):1476-80. doi:10.1002/1097-0142(197910)44:4<1476::aid-cnrcr2820440442>3.0.co;2-r.
 16. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2702-13. doi:10.1245/s10434-007-9487-4.
 17. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg*. 2009;250(2):242-6. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b0c80e.
 18. Kim G, Chen E, Tay AY, et al. Extensive peritoneal lavage after curative gastrectomy for gastric cancer (EXPED): study protocol of an international multicentre randomised controlled trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(2):179-184. doi:10.1093/jjco/hyw153.
 19. Misawa K, Mochizuki Y, Sakai M, et al. Randomized clinical trial of extensive intraoperative peritoneal lavage versus standard treatment for resectable advanced gastric cancer (CCOG 1102 trial). *Br J Surg*. 2019;106(12):1602-1610. doi:10.1002/bjs.11303.
 20. Batista TP, Martins MR, Martins-Filho ED, et al. A phase II trial exploring the extensive intra-operative peritoneal lavage (EIPL) as a prophylactic strategy for peritoneal recurrence in locally advanced gastric cancer: reporting postoperative morbidity and mortality after early closure. *Arq Gastroenterol*. 2015 52(2):161-4. doi:10.1590/S0004-28032015000200017.
 21. Guo J, Xu A, Sun X, et al. Combined surgery and extensive intraoperative peritoneal lavage vs surgery alone for treatment of locally advanced gastric cancer: The SEIPLUS randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2019;154(7):610-616. doi:10.1001/jamasurg.2019.0153.
 22. Tao W, Liu X-Y, Cheng Y-X, et al. Does extended intraoperative peritoneal lavage really bring benefit on patients with gastric cancer? a meta-analysis of published clinical trials. *Front Oncol*. 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.715040
 23. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol*. 2003;21(4):233-48. doi:10.1002/ssu.10042.
 24. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, et al. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol*. 1989;16(4 Suppl 6):83-97.
 25. Goodman MD, McPartland S, Detelich D, et al. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(1):45-57. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.111.
 26. Morgan RJ Jr, Synold TW, Xi B, et al. Phase I trial of intraperitoneal gemcitabine in the treatment of advanced malignancies primarily confined to the peritoneal cavity. *Clin Cancer Res*. 2007;13(4):1232-7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1735.
 27. Seshadri RA, Glehen O. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(2):198-207. doi:10.1007/s13193-016-0502-8.
 28. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, et al. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer*. 1988;61(2):232-7. doi:10.1002/1097-0142(19880115)61:2<232::aid-cnrcr2820610205>3.0.co;2-u.
 29. Brenkman HJF, Pæva M, van Hillegersberg R, et al. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gastric cancer—a systematic review. *J Clin Med*. 2019;8(10):1685. doi:10.3390/jcm8101685.
 30. Beeharry MK, Zhu ZL, Liu WT, et al. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):932. doi:10.1186/s12885-019-6125-z. Erratum in: *BMC Cancer*. 2019;19(1):1256.
 31. Lee TY, Hsu CH, Fan HL, et al. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with clinical T4 gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(9):1972-1979. doi:10.1016/j.ejso.2022.04.018.
 32. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, 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.
33. Sun J, Song Y, Wang Z 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* 12, 2012;12(1):526. doi:10.1186/1471-2407-12-526.
 34. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer*. 2014;14:183. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-183>
 35. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT03917173, Prophylactic Surgery Plus HIPEC With CO2 in Patients Affected by Gastric Carcinoma.GOETH Study (GOETH). [last updated June 18, 2021]; [about 5 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03917173>
 36. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04597294, Prophylactic Preoperative HIPEC in Advanced Gastric Cancer at High Risk of Peritoneal Recurrence (CHIMERA); [last updated 2022 Nov 14]; [about 5 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04597294>.
 37. G tze TO, Piso P, Lorenzen S, et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma - the phase III «PREVENT»- (FLOT9) trial of the AIO /CAOGI /ACO. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1158. doi:10.1186/s12885-021-08872-8.
 38. Vanounou T, Garfinkle R. Evaluation of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the era of value-based medicine. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2556–61. doi:10.1245/s10434-016-5096-4.
 39. Huo YR, Richards A, Liauw W, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(12):1578–89. doi:10.1016/j.ejso.2015.08.172.
 40. Mehta SS, Gelli M, Agarwal D et al. Complications of Cytoreductive Surgery and HIPEC in the Treatment of Peritoneal Metastases. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(2):225-9. doi:10.1007/s13193-016-0504-6.
 41. Kelly KJ, Nash GM. Peritoneal debulking/intraperitoneal chemotherapy-non-sarcoma. *J Surg Oncol*. 2014;109(1):14–22. doi:10.1002/jso.23449.
 42. Kodera Y, Imano M, Yoshikawa T, et al. A randomized phase II trial to test the efficacy of intra-peritoneal paclitaxel for gastric cancer with high risk for the peritoneal metastasis (INPACT trial). *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(2):283-6. doi:10.1093/jco/hyq187.
 43. Mi D-H, Li Z, Yang K-H, et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Hyperthermia*. 2013;29(2):156–67. doi:10.3109/02656736.2013.768359.
 44. Beeharry MK, Zhu ZL, Liu WT, et al. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):932. doi:10.1186/s12885-019-6125-z. Erratum in: *BMC Cancer*. 2019;19(1):1256.
 45. Imano M, Imamoto H, Itoh T, et al. Impact of intraperitoneal chemotherapy after gastrectomy with positive cytological findings in peritoneal washings. *Eur Surg Res*. 2011;47(4):254-9. doi:10.1159/000333803.
 46. Kwon OK, Chung HY, Yu W. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for macroscopically serosa-invading gastric cancer patients. *Cancer Res Treat*. 2014;46(3):270-9. doi:10.4143/crt.2014.46.3.270.
 47. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Intraperitoneal Paclitaxel is useful as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer with serosal exposure. *Case Rep Oncol*. 2014;7(1):58-64. doi:10.1159/000358379.
 48. Peng YF, Imano M, Itoh T, et al. A phase II trial of perioperative chemotherapy involving a single intraperitoneal administration of paclitaxel followed by sequential S-1 plus intravenous paclitaxel for serosa-positive gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2015;111(8):1041-6. doi:10.1002/jso.23928.
 49. Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol*. 2010;21(1):67-70. doi:10.1093/annonc/mdp260.
 50. Takahashi N, Kanda M, Yoshikawa T, et al. A randomized phase II multicenter trial to explore efficacy of weekly intraperitoneal in comparison with intravenous paclitaxel administered immediately after gastrectomy to the patients with high risk of peritoneal recurrence: final results of the INPACT trial. *Gastric Cancer*. 2018;21(6):1014–23. doi:10.1007/s10120-018-0817-y.
 51. Ishigami H, Tsuji Y, Shinohara H, et al. Intraperitoneal chemotherapy as adjuvant or perioperative chemotherapy for patients with type 4 scirrhus gastric cancer: PHOENIX-GC2 Trial. *J Clin Med*. 2021;10(23):5666. doi:10.3390/jcm10235666.
 52. Tempfer CB, Solass W, Buerkle B, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in a woman with pseudomyxoma peritonei: a case report. *Gynecol Oncol Rep*. 2014;10:32-5. doi:10.1016/j.gore.2014.10.001.
 53. Solass W, Kerb R, Mürdter T, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):553-9. doi:10.1245/s10434-013-3213-1.
 54. Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):e368–e377. doi:10.1016/S1470-2045(19)30318-3.
 55. Struller F, Horvath P, Solass W, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;1758835919846402. doi:10.1177/1758835919846402.
 56. Khomyakov V, Ryabov A, Ivanov A, et al. Results of systemic chemotherapy in combination with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in patients with gastric cancer and synchronous peritoneal carcinomatosis. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(2):5. doi:10.17116/onkolog2022110215.
 57. Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with low-dose cisplatin and doxorubicin in gastric peritoneal metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(2):367-73. doi:10.1007/s11605-015-2995-9.

58. Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(1):123–127. doi:10.1016/j.ejso.2020.05.021.
59. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04047004, Adjuvant PIPAC in Gastric Cancer Patients (PIPAC-OPC4); [last updated 2022 Oct 6]; [about 6 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04047004>.
60. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04410887, Neoadjuvant Chemotherapy With PISOXO for Locally-invaded-gastric Cancer (LIGC); [last updated 2020 June 1]; [about 6 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04410887>.
61. Reid JL, Kanhere HA, Hewett PJ, et al. Can pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-O+) be added to standard treatment for resectable high-risk gastric cancer patients? A study protocol. *Pleura Peritoneum*. 2021;6(4):151–154. doi:10.1515/pp-2021-0132.
62. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04595929, Oncological Benefits of Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt- (GASPACCO); [last updated: November 25, 2020]; [about 9 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04595929>.

Поступила в редакцию 01.09.2022
 Прошла рецензирование 13.02.2023
 Принята в печать 16.03.2023

*A.A. Zakharenko, M.A. Belyaev, I.V. Vervekin,
 I.A. Paltyshev*

Preventive intraperitoneal chemotherapy in treating gastric cancer with high-risk peritoneal carcinomatosis (literature review)

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

Disease progression after surgical treatment is associated with a poor prognosis for patients with gastric cancer. Peritoneal carcinomatosis frequently occurs as a progression pattern that limits the opportunities for systemic chemotherapy. Treating non-metastatic gastric cancer with methods that prevent the development of carcinomatosis could reduce the frequency of progression. The literature review presents completed and ongoing research on regional methods of intraperitoneal chemotherapy used in complex radical treatment to prevent peritoneal carcinomatosis in patients at high risk. The authors conducted a literature search using Scopus, Web of Science, PubMed, and Russian Science Citation Index (RSCI) databases. The analysis included sources indexed in the Scopus and Web of Science databases (99 %), RSCI (1 %), as well as the National Library of Medicine's (NLM) clinical trial databases ClinicalTrials.gov and the US ICH GCP clinical trials registry. Approximately 50 % of the studies were published in the last 5 years. To write this literature review, 62 sources were used.

Keywords: review; gastric cancer; high-risk; intraperitoneal chemotherapy (IPC); pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy (PIPAC); hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)

For citation: Zakharenko AA, Belyaev MA, Vervekin IV, Paltyshev IA. Preventive intraperitoneal chemotherapy in treating gastric cancer with high-risk peritoneal carcinomatosis (literature review). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):195–202. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-195-202

Сведения об авторах

Захаренко Александр Анатольевич, д-р. мед. наук, проф., зав. кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8; 9516183@mail.ru.

**Беляев Михаил Алексеевич*, канд. мед. наук, науч. сотр., руководитель отделения абдоминальной онкологии, зам. главного врача клиник по онкологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8.

Вервекин Илья Валерьевич, ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8.

Палтышев Илья Александрович, канд. мед. наук, руководитель отдела детской онкохирургии, врач-онколог, преподаватель кафедры онкологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8, eexss@mail.ru.

Zakharenko Alexander Anatolyevich, DSc (Med.), Prof., Head of the Scientific Department of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia. email: 9516183@mail.ru.

**Belyaev Mikhail Alekseevich*, PhD (Med.), Researcher, Head of the Department of Abdominal Oncology, Deputy chief physician of oncology clinics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia.

Vervekin Ilya Valerievich, Resident of the Department of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia. email: iivervekin@yandex.ru.

Paltyshev Ilya Aleksandrovich, MD, PhD (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncosurgery, Oncologist, Lecturer at the Department of Oncology, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia, phone: +79250581007, email: eexss@mail.ru.