



© А.А. Захаренко, К.Н. Вовин, А.Е. Золотухина, М.А. Беляев,
А.Х. Хамид, А.А. Свечкова

Возможности хирургических методов лечения диссеминированного рака желудка. Обзор литературы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Aleksander A. Zakharenko, Kirill N. Vovin, Aleksandra E. Zolotukhina, Mikhail A. Belyaev,
A. Khamid, Anna A. Svechkova

Surgical Methods in Treatment of Metastatic Gastric Cancer. Literature Review

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

Рак желудка представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Несмотря на эффективность улучшенных схем химиотерапии и модернизацию хирургического вмешательства (внедрение печень-направленной терапии, конверсионной хирургии, проведение HIPEC или PIPAC в сочетании с циторедуктивной операцией), прогноз у таких пациентов по-прежнему плохой. Самыми частыми локализациями отдаленных метастазов при раке желудка являются печень, брюшина, парааортальные лимфатические узлы. В данной статье освещены итоги анализа публикаций за последние годы, посвященные хирургическим методам лечения метастатического рака желудка и выделены возможные варианты лечения в различных клинических ситуациях. По результатам проведенного исследования были сделаны следующие выводы: не во всех случаях метастатический рак желудка — это показание лишь к паллиативной химиотерапии и поддерживающей симптоматической терапии. Наиболее оптимальным и эффективным лечением является персонализированный подход к каждому пациенту и при возможности выбор комбинированной терапии, то есть сочетания системного и местного лечения.

Ключевые слова: обзор; метастатический рак желудка; перитонеальный карциноматоз; печень-направленная терапия; HIPEC; PIPAC; конверсионная хирургия

Для цитирования: Захаренко А.А., Вовин К.Н., Золотухина А.Е., Беляев М.А., Хамид А.Х., Свечкова А.А. Возможности хирургических методов лечения диссеминированного рака желудка. Обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 826-834.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-826-834

✉ Контакты: Золотухина Александра Евгеньевна, zolotukhina.sasha@gmail.com

Gastric cancer is a global healthcare issue. Despite the effectiveness of improved chemotherapy regimens and the modernization of surgical techniques (implementation of liver-directed therapy, conversion surgery, HIPEC and PIPAC with cytoreductive surgery), the prognosis for these patients remains poor. The most common sites of distant metastases in gastric cancer are liver, peritoneum and para-aortic lymph nodes. This article summarizes the results of an analysis of publications in recent years on surgical management of metastatic gastric cancer and highlights possible treatment options for different clinical cases. The following conclusions were drawn from this study: not all cases of metastatic gastric cancer are indications for palliative chemotherapy and supportive symptomatic therapy alone. The most optimal and effective treatment is a personalized approach to each patient. Whenever possible, combination therapy, including systemic and local treatment, should be chosen.

Keywords: review; metastatic gastric cancer; peritoneal carcinomatosis; liver-directed therapy; HIPEC; PIPAC; conversion surgery

For Citation: Aleksander A. Zakharenko, Kirill N. Vovin, Aleksandra E. Zolotukhina, Mikhail A. Belyaev, A. Khamid, Anna A. Svechkova. Surgical methods in treatment of metastatic gastric cancer. Literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 826-834. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-826-834

Введение

В 2023 г. рак желудка (РЖ) по-прежнему остается актуальной проблемой здравоохранения. Согласно данным GLOBOCAN 2020, данное заболевание занимает пятое место по заболеваемости и четвертое место по смертности [1]. В России РЖ более чем в 70 % случаев диагностируется на III–IV стадии. Ранний рак состав-

ляет лишь 5–10 % от общего числа больных в Европе, США и России, в то время как в Японии этот показатель достигает 50 % [2]. По данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Database), 34 % больных РЖ при первичном обращении уже имеют отдаленные метастазы. Наиболее часто они локализуются в печени, на брюшине и в парааортальных лимфатических узлах (ЛЛУ). Несмотря на эффективность улуч-

шенных схем химиотерапии и модернизацию хирургического вмешательства, прогноз у таких пациентов по-прежнему плохой. Данная статья носит обзорный характер и раскрывает одну из актуальных тем онкологии — возможностей хирургического лечения метастатического РЖ. На основании поиска значительного литературного обзора в базах РИНЦ, Pubmed, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, мы проанализировали основные локализации отдаленных метастазов и возможные стратегии в терапии каждого конкретного случая.

Лечение РЖ с метастазами в печень

По имеющимся в литературе данным, средняя продолжительность жизни пациентов с метастазами в печень при РЖ составляет 11 мес., а 5-летняя выживаемость — не более 20 % [3]. Печеночные метастазы РЖ подразделяются на два типа: синхронные, которые возникают до, во время гастрэктомии или в течение 6 мес. после нее, и метастатические, возникающие через 6 мес. после операции.

Согласно клиническим рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), РЖ с метастазами в печень рассматривается как нерезектабельная опухоль IVb стадии. В таком случае рекомендуется проводить системную полихимиотерапию по схемам цисплатин и 5-фторурацил, оксалиплатин и 5-фторурацил с добавлением ниволумаба при значении показателя, отражающего отношение количества клеток, экспрессирующих PD-L1, к количеству всех опухолевых клеток, больше 5 (CPS > 5) [4].

Однако анализ данных последних клинических исследований показал, что существуют и другие режимы лечения. Например, при HER2-негативном распространенном РЖ результаты исследования SPIRITS показали превосходство S-1 (тегафур, 5-хлоро-2,4-дигидропиримидин, отерацил калия) в сочетании с цисплатином, по сравнению с применением только S-1. Кроме того, результаты исследования G-SOX показали, что комбинация S-1 с оксалиплатином, превосходящая комбинацию S-1 с цисплатином по безопасности и простоте применения, не уступает ей и по эффективности. При HER2-положительном распространенном РЖ результаты клинического исследования ToGA продемонстрировали, что режим химиотерапии, состоящий из капецитабина или фторурацила и цисплатина в сочетании с трастузумабом, является перспективным вариантом терапии. Zai Luo, Zeyin Rong, and Chen Huang отмечают, что несмотря на значительные успехи в химиотерапии и таргетной биологической терапии РЖ, до настоящего времени медиана выживания пациентов с отдаленными

метастазами в печень составляет от 7 до 14,1 мес. [5].

В качестве альтернативных методов лечения РЖ с отдаленными метастазами в печень предлагаются следующие варианты, объединенные под общим названием «печень-направленная терапия» (liver-directed therapy):

- 1) резекция печеночных метастазов;
- 2) радиочастотная абляция (РЧА);
- 3) микроволновая абляция (МВА);
- 4) инфузионная химиотерапия через печеночную артерию;
- 5) трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ);
- 6) стереотаксическая лучевая терапия [6].

Ali Guner, Reyuan Yildirim подчеркивают, что успешность применения вышеперечисленных методов лечения зависит от 2 значимых факторов: правильного отбора пациентов и выбора наиболее подходящего для каждой конкретной ситуации способа лечения. Общими показаниями для печени-направленной терапии являются:

- 1) отсутствие внепеченочных гематогенных метастазов и перитонеальной диссеминации;
- 2) возможность полной циторедукции метастазов в ходе проведения лечения;
- 3) удаление первичной опухоли желудка с диссекцией соответствующих ЛУ.

К факторам, влияющими на возможность применения хирургических методов лечения, также относятся: возраст, общее состояние, согласие пациента, местоположение, размер, количество и время появления метастатических очагов [6].

Paolo Aurello и соавт., проведя анализ имеющихся ретроспективных исследований, подчеркивают отсутствие конкретных прогностических факторов хирургического лечения печеночных метастазов. Ряд исследователей в качестве предикторов отрицательных результатов выделяют поражение регионарных ЛУ (N-стадию), степень распространенности метастазов в печени и хирургические вмешательства на ней, другие — степень дифференцировки первичной опухоли и степень инвазии опухоли в слои желудка (T-стадию). В ходе многомерного анализа, результаты которого опубликованы в статье Tomoki Ryu и соавт., помимо вышеперечисленных, были выделены дополнительные прогностические факторы, а именно повышение таких онкомаркеров, как раковый эмбриональный антиген (РЭА) и СА19-9 [35]. В других исследованиях единственным значимым негативным прогностическим фактором указывается размер метастатических очагов — более 5 см. Еще одним вопросом, рассматриваемым в данной статье, является влияние времени формирования очага (синхронный или метастатический) в печени на значение 1,3- и 5-летней выживаемости.

Авторы указывают, что в двух исследованиях сообщается о значительно более длительной продолжительности жизни пациентов, перенесших резекцию печени по поводу метастазов, по сравнению с пациентами с синхронными метастазами. Tatsubayashi и соавт. также отмечают, что послеоперационные осложнения чаще встречаются у пациентов с синхронными метастазами и что время их пребывания в стационаре значительно больше [7].

Min Sun и соавт. подчеркивают, что резекция печеночных метастазов демонстрирует превосходные результаты в отношении 1-летней выживаемости, а РЧА значительно улучшает показатели общей, 2- и 3-летней выживаемости. Так, Tsujimoto и соавт. показали, что 5-летняя выживаемость больных РЖ с отдалёнными метастазами в печень после их резекции составила 31,5 %, а медиана общей выживаемости — 34 мес. Важными прогностическими факторами являются размеры опухоли желудка менее 6 см и лимфодиссекция D2. Ретроспективное многоцентровое когортное исследование Song также подтвердило эффективность хирургической резекции печеночных метастазов РЖ, о чем свидетельствует показатель 3-летней выживаемости пациентов — 47,6 %. Согласно ретроспективным исследованиям Tang и соавт., РЧА является допустимым методом лечения РЖ при наличии одиночного метастаза в печени размером не более 3 см [8]. Исследование Hwang и соавт. доказало, что чрескожная РЧА под ультразвуковым контролем в сочетании с химиотерапией безопасна и эффективна при лечении пациентов с метастазами в печень. Назначение химиотерапии после РЧА является важным фактором, влияющим на выживаемость пациентов. Общая выживаемость таких пациентов через 1, 2, 3 и 5 лет составила 70,45 %, 42,90 %, 20,32 % и 10,16 % соответственно [9].

Помимо РЧА также может использоваться методика микроволновой абляции (МВА). Первый метод основан на воздействии на опухолевые клетки электрическим током, а второй — энергией электромагнитных полей. Результатом и того и другого воздействия является коагуляционный некроз опухолевых клеток. По мнению Ali Guner, Reyuan Yildirim, преимуществами данных методов являются: меньшая инвазивность, по сравнению с резекцией печени, безопасность и воспроизводимые характеристики. Но несмотря на данные преимущества, в ряде источников сообщается, что РЧА может осложниться такими состояниями, как транзиторная лихорадка, бактериемия, повышение активности печеночных ферментов, кровотечение в свободную брюшную полость из-за повреждения печеночной паренхимы и формирование абсцес-

са. По сравнению с РЧА, МВА реже протекает со значимыми осложнениями, при этом может воздействовать на очаги большего размера, а в месте приложения энергии не возникает обугливания тканей [6].

Метод трансартериальной химиоэмболизации наиболее часто применяется для лечения печеночных метастазов колоректального рака, но в настоящее время он рассматривается и в качестве одного из возможных вариантов печень-направленной терапии при РЖ. Robert W. Lentz and Wells A. Messersmit подчеркивают низкую эффективность и неоправданно высокую стоимость данного метода лечения: «...добавление трансартериальной радиоэмболизации к стандартной системной терапии второй линии у пациентов с неоперабельными метастазами в печень колоректального рака в крупном рандомизированном контролируемом исследовании минимально улучшает выживаемость без прогрессирования, но не улучшает общую выживаемость и вызывает повышенную токсичность» [10].

Kecheng Zhang и Lin Chen предложили собственную клиническую классификацию метастазов РЖ в печень, основанную на вероятности успешного хирургического лечения. Авторы выделили 3 типа метастазов: резектабельные (I тип), потенциально резектабельные (II тип) и нерезектабельные (метастазы только в печень — IIIa и метастазы в печень и другие органы — IIIb). Для первой группы наиболее предпочтительным методом лечения, по мнению авторов, является резекция метастатических очагов, для второй группы — трансартериальная химиоэмболизация, инфузионная химиотерапия через печеночную артерию. При локализации очага в труднодоступных местах, например, в воротах печени, может быть применена стереотаксическая лучевая терапия или лучевая терапия с модулированной интенсивностью. Пациентам, находящимся в тяжёлом состоянии, может быть проведена РЧА. Для третьей группы больных наиболее подходящими методами лечения являются химио- и иммунотерапия, а в случае отсутствия эффекта после применения второй линии химиотерапии — ТАХЭ и инфузионная химиотерапия через печеночную артерию, в некоторых случаях и лучевая терапия [3].

Метод инфузии химиопрепаратов в печеночную артерию основан на том, что клетки печени имеют двойное кровоснабжение: опухолевые клетки — из печеночной артерии, а нормальные гепатоциты — из портальной вены. Инфузия в печеночную артерию создает высокую концентрацию химиопрепарата непосредственно в метастатическом очаге. По сравнению с ТАХЭ и РЧА, инфузионная химиотерапия через пече-

ночную артерию имеет ряд преимуществ: во-первых, она не уступает другим методам по эффективности, при этом в меньшей степени повреждает здоровые гепатоциты; во-вторых, инфузионная химиотерапия эффективна как при визуализируемых, так и при микрометастазах, в то время как РЧА может применяться только при больших опухолевых очагах в количестве не менее 4–5 [11].

W. Qiang и соавт. акцентируют внимание на том, что несмотря на эффективность инфузионной химиотерапии через печеночную артерию в отношении метастатических очагов в печени, подавление прогрессирования внепеченочных метастазов не происходит, что может приводить к прогрессированию в других локализациях. Именно поэтому они предлагают сочетать системную химиотерапию с инфузионным введением препаратов через печеночную артерию [12].

Относительно стереотаксической лучевой терапии на данный момент существуют лишь описания нескольких клинических случаев, при которых применение этого метода было успешным [13].

Лечение РЖ с метастазами в брюшину

Синхронные перитонеальные метастазы выявляются в 17 % случаев первично диагностированного РЖ, особенно часто у пациентов более молодого возраста [14]. Метастазы РЖ в брюшину сложно диагностируются, т. к. в большинстве случаев их не удастся обнаружить с помощью стандартных методов визуализации (компьютерная томография — КТ). Они являются устойчивыми к традиционным схемам системной химиотерапии (частота ответа составляет менее 14 %) [15]. Все эти факторы обуславливают крайне неблагоприятные прогнозы метастатического РЖ с медианой выживаемости менее 1 года [16] (по другим данным — 3–7 мес.) [14, 17].

Онкологические сообщества по всему миру предлагают различные методы лечения РЖ с метастазами в брюшину. Так, NCCN и Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют лишь паллиативную системную химиотерапию, однако большинство высокоспециализированных центров в Сингапуре, Японии, Корее, Китае, США и Франции сейчас применяют более агрессивные стратегии лечения, включающие в качестве монотерапии или в сочетании с циторедуктивными операциями интраперитонеальную химиотерапию и конверсионную хирургию [16]. Несмотря на то, что существуют исследования, которые доказывают неэффективность системной химиотерапии при перитонеальном метастазировании ввиду суще-

ствования перитонеально-плазматического барьера и низкой васкуляризации опухолевой ткани, она по-прежнему остается стандартизированным методом первой линии терапии у пациентов с метастазами в брюшину [18].

В качестве альтернативного способа лечения было предложено интраперитонеальное введение химиопрепаратов в сочетании с циторедуктивной операцией или без неё. Данная тактика может быть применена в качестве профилактики, адьювантной и неoadьювантной терапии или паллиативной помощи пациентам со злокачественным асцитом [6].

В современных публикациях описано две методики интраперитонеального введения химиопрепаратов: гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия (Intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion — HIPEC) и внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy — PIPAC).

HIPEC — это метод прямого воздействия химиотерапевтического агента на злокачественные клетки брюшины в условиях гипертермии, позволяющий применять химиопрепарат в более высоких дозах с низкой системной токсичностью. Данные, представленные в литературе относительно эффективности этого метода в рамках интраоперационного лечения, неоднозначны. Более того, в большинство исследований были включены пациенты исключительно азиатского происхождения, а в настоящий момент имеются данные, демонстрирующие различия для РЖ в эпидемиологии, диагностике, лечении и прогнозе у пациентов монголоидной и европеоидной рас [19].

Согласно данным, представленным в литературе, наибольшую эффективность методика HIPEC продемонстрировала в качестве адьювантного метода лечения больных с резектабельным РЖ [32]. Существует несколько вариантов проведения HIPEC: открытый, закрытый и лапароскопический. Открытый способ, в большинстве случаев, сочетается с циторедуктивными операциями, а закрытый и лапароскопический способы применяются в адьювантном режиме [37].

Согласно результатам рандомизированного мультицентрового исследования GASTRIPEC, значимых различий в общей выживаемости после циторедуктивной операции в сочетании с HIPEC-терапией и после исключительно циторедуктивной операции выявлено не было (14,9 мес.). Однако показатель безрецидивной выживаемости пациентов после циторедуктивной операции составил 3,5 мес., а после циторедуктивной операции в сочетании с HIPEC — 7,1 мес. Также наблюдалось улуч-

шение показателя выживаемости без отдаленных метастазов: после циторедуктивной операции — 9,2 мес., а после циторедуктивной операции при добавлении HIPEC — 10,2 мес. [33]. В этом исследовании помимо вышеперечисленных критериев эффективности метода представлен показатель 5-летней выживаемости пациентов, который составил около 10 % при применении HIPEC, в сравнении с 0 % выживаемостью в течение 5 лет при проведении исключительно циторедуктивной операции, что в отношении лечения, восстановление после которого может занять от 4 до 6 мес., является более значимым показателем действенности метода [20].

В. Rau и соавт. подчеркивают наличие значимой зависимости между индексом перитонеального карциноматоза (ИПК), объемом циторедукции и общей выживаемостью. В ходе ретроспективного исследования все пациенты в зависимости от ИПК были разделены на 3 группы: первая группа — ИПК от 0 до 6, вторая — от 7 до 15 и третья — от 16 до 39. В первой группе медиана общей выживаемости составила 18 мес., во второй группе — 12 мес., в третьей группе — 5 мес. соответственно. Полной циторедукции (R0), согласно данным исследования, удалось достичь в 71,6 % всех случаев. Медиана общей выживаемости у пациентов R0 составила 13 мес. По приведенным исследователями результатам были сделаны следующие выводы: важным прогностическим фактором является степень перитонеального распространения, который отражается в показателе ИПК. Достижение полной циторедукции R0 напрямую связано с объемом опухолевой диссеминации, таким образом, при высоком ИПК и распространении на серозный слой тонкой кишки полная циторедукция не представляется возможной. Результаты исследования показали, что циторедуктивная операция у пациентов с ИПК больше 12 не рекомендуется. ИПК выше 15 соответствует медиане выживаемости не более 5 мес., тогда как у пациентов с ИПК до 6 медиана выживаемости составляет 18 мес. [15].

Относительно препаратов и режимов, которые лучше применять для интраабдоминальной противоопухолевой терапии, также нет единого мнения. Отмечается, что лекарства должны быть водорастворимыми, способными достигать и поддерживать высокое отношение внутрибрюшинной и плазматической концентраций, иметь быстрый клиренс, способность проникать глубоко в опухолевые узлы. При этом опухоль должна быть химиочувствительна по отношению к препарату. Наиболее подходящими и часто применяемыми препаратами являются: цисплатин, митомицин С, доксорубицин и оксалиплатин.

В. Rau и соавт. подчеркивают, что несмотря на отсутствие клинических исследований, сравнивающих эффекты различных схем, данные, полученные в результате экспериментальных работ, свидетельствуют об отсутствии значимых различий в проведении монотерапии или в сочетании двух препаратов [15].

Brian D. Badgwell подчеркивают безопасность и эффективность применения таксанов (паклитаксела и доцетаксела) ввиду небольшого диаметра и гидрофобного характера их молекул, что способствует более длительной экспозиции препаратов в перитонеальной полости. Однако остается открытым вопрос относительно усиления их цитотоксичности при одновременном применении высоких температур. Исследование PERISCOPE I показало, что при перитонеальных метастазах гастрэктомия в сочетании с циторедукцией и HIPEC безопасна и выполнима с использованием 460 мг/м² оксалиплатина и 50 мг/м² доцетаксела в условиях нормотермии (37 градусов по Цельсию). В текущем клиническом исследовании PERISCOPE II продолжают оценивать эффективность такой комбинации. Исследователями акцентируется внимание на том, что сочетание циторедуктивной операции с HIPEC может увеличить общую выживаемость только при ИПК менее 10 [34].

Другим перспективным методом лечения пациентов, которым невозможно провести циторедуктивную операцию в сочетании с HIPEC из-за высокого индекса перитонеального карциноматоза, в настоящий момент является RИАС. Кроме того, согласно М. Aiyami и соавт., неблагоприятный гистологический тип опухоли (например, перстневидноклеточный рак) также может стать причиной более раннего назначения лечебного RИАС [21]. Методика RИАС основывается на распылении химиотерапевтического препарата в брюшной полости при помощи специальной форсунки-распылителя через лапароскопический доступ и применяется только в комбинации с системной химиотерапией. Преимущество данного метода заключается в том, что доставка химиопрепарата в виде аэрозоля позволяет ему лучше всасываться на поверхности брюшины [26]. Типичная схема терапии RИАС для паллиативного лечения распространенного РЖ включает, в среднем, 2,16 курсов RИАС с цисплатином 7,5 мг/м² и доксорубицином 1,5 мг/м² (RИАС C/D) с экспозицией 30 мин. при температуре 37 °С и внутрибрюшном давлении 12 мм.рт.ст. с интервалом в шесть недель [22]. Также имеются описания и других режимов, которые продемонстрировали свою эффективность, например, с уменьшением времени экспозиции до 15 мин. [36]. RИАС в настоящее время считается многообещающим

вариантом как паллиативной, так и неoadъювантной терапии перед циторедуктивной операцией. Однако требуются дополнительные рандомизированные исследования для оценки его эффективности в качестве полностью излечивающей и паллиативной терапии.

Лечение РЖ с метастазами в парааортальные лимфатические узлы

Согласно S. Lu и соавт., метастазы РЖ в парааортальные ЛУ встречаются в 17–40 % случаев распространённой формы заболевания, а статус N2 по TNM (метастазы в 3–6 регионарных ЛУ) считается признаком высокого риска наличия метастазов в парааортальных ЛУ [23]. Однако вопрос о необходимости диссекции парааортальных ЛУ остается дискуссионным. Согласно данным X.H. Zheng и соавт., ни D1-, ни D2- в сочетании с диссекцией парааортальных ЛУ, ни D3-лимфодиссекция с адъювантной химиотерапией не смогли увеличить выживаемость пациентов с измененными парааортальными ЛУ [24].

Японская группа клинической онкологии (Japan Clinical Oncology Group - JCOG) с 2000 г. провела три исследования II фазы (JCOG0001, JCOG0405 и JCOG1002), результаты которых показали, что, когда фактором инкурабельности являются только метастазы в парааортальные ЛУ, системная химиотерапия с последующей гастрэктомией D2 в сочетании с диссекцией парааортальных ЛУ может привести к хорошим долгосрочным результатам с 3-летней выживаемостью 27–58 % при достижении резекции R0, в то время как при проведении только хирургического лечения 3-летняя выживаемость пациентов с метастазами в парааортальные ЛУ составляет всего 5 %. Кроме того, в исследовании CheckMate649 было выявлено, что ингибиторы PD-1 в сочетании с химиотерапией при приемлемой безопасности, значительно продлевают выживаемость пациентов с распространенным РЖ, по сравнению с пациентами, которым была назначена только химиотерапия. У 10–20 % пациентов с распространенным РЖ во время потенциально излечивающей резекции также обнаруживается карциноматоз брюшины, особенно при стадии T3 или T4. Согласно результатам исследования DRAGON-06, в таком случае наиболее эффективной и менее токсичной тактикой является комбинация ингибитора PD-1 (синтилимаба) и системной химиотерапии (наб-паклитаксел, оксалиплатин, S-1) с последующей гастрэктомией D2, диссекцией парааортальных ЛУ и послеоперационной адъювантной внутрибрюшинной химиотерапией в сочетании с пероральным приемом S-1 и внутривенным введением синтилимаба [23].

Лечение РЖ с метастазами в легкие, головной мозг, кости, яичники

Метастазы РЖ в легкие (0,5–0,96 %), головной мозг (0,16–0,69 %) и кости (0,9–3,8 %) встречаются крайне редко. Большинство сообщений о метастазах рака в кости и головной мозг являются описаниями клинических случаев [25].

Одним из эффективных методов лечения при данных локализациях метастазов является предоперационная химиотерапия с последующей резекцией как первичных очагов, так и метастатических — конверсионная хирургия. Основываясь на заключениях Японской исследовательской группы метастатических опухолей легких, 5-летняя выживаемость после удаления метастазов РЖ в легкие составила 28 %. При костных метастазах паллиативная химиотерапия является важным фактором улучшения выживаемости. В ретроспективном исследовании Y. Zhang и соавт., основанном на анализе 231 пациента с метастазами в головной мозг, была также подтверждена эффективность хирургического вмешательства в сочетании с химиотерапией [27].

Метастазы в яичники (опухоль Крукенберга) встречаются только у 2 % женщин с диагнозом РЖ [28]. Согласно данным R. Lionetti и соавт., циторедуктивная операция с достижением R0 — это метод лечения, показывающий превосходные результаты в улучшении общей выживаемости у пациентов с опухолью Крукенберга. Это подтверждается результатами ретроспективного исследования, которое проводилось с 2006 по 2016 гг. и показало, что общая выживаемость была значительно выше в группе пациентов, которым провели метастазэктомию (14 мес.), чем в группе без метастазэктомии (8 мес.) среди пациентов с синхронными опухолями Крукенберга. Аналогичные результаты были и у пациентов с метастазами в яичники (14 мес. при проведении метастазэктомии и 8 мес. без нее) [29]. Результаты применения системной химиотерапии при данной локализации метастазов противоречивы. НИПЕС показала свою эффективность как сама по себе, так и в сочетании с циторедуктивной операцией и была связана с меньшим количеством побочных эффектов, чем системная химиотерапия. Улучшение показателей выживаемости от применения лишь неoadъювантной химиотерапии до сих пор не подтверждено. Таким образом, сочетание циторедуктивной операции R0 с НИПЕС представляется наиболее эффективным и безопасным подходом в лечении пациентов с метастазом РЖ в яичник [30]. Согласно результатам другого исследования, продолжительность средней выживаемости у пациентов с метастазами

метастазами в яичник, которым была проведена циторедуктивная операция и НИРЭС, составила 15,5 мес., а у больных только после циторедуктивной операции — 10,4 мес. Однако у пациенток с изолированными метастазами в яичники (без перитонеального карциноматоза) показатели средней выживаемости были одинаковыми. Таким образом, авторы данной статьи делают следующее заключение: использование НИРЭС после циторедуктивной операции может улучшить продолжительность жизни пациенток с метастазами в яичники с небольшим количеством осложнений, но применение НИРЭС при изолированных метастазах в яичники не рекомендуется [31].

Заключение

Метастатический РЖ — это нередкая ситуация в настоящее время из-за агрессивной биологии опухоли. Стандартным лечением генерализованного РЖ, по рекомендациям всех мировых онкологических сообществ, является системная химиотерапия. Отдельные варианты терапии могут быть применены такой группе больных лишь в рамках клинических исследований. Проведенные исследования, особенно направленные на применение различных методов лечения перитонеального карциноматоза, метастазов в печень и парааортальные ЛУ, показали преимущества персонифицированного подхода в некоторых группах больных. Таким образом, в свете современной литературы, всех пациентов с метастатическим РЖ не следует считать инкурабельными, и в рамках мультидисциплинарного подхода в специализированных онкологических центрах следует рассматривать возможные варианты комбинированного системного и местного лечения таких больных в индивидуальном порядке. В дальнейшем, необходимы дополнительные исследования для изучения эффективности уже разработанных способов лечения и определения наиболее оптимального метода лечения пациентов с генерализованным РЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Захаренко А.А. — идея публикации, одобрение финальной версии рукописи;

Вовин К.Н. — идея публикации, обработка материала, написание и редактирование текста статьи;

Золотухина А.Е. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии;

Беляев М.А., Хамид А. Х., Свечкова А.А. — научное редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Zakharenko A.A. — provided the idea for publication and approved the final version of the manuscript;

Vovin K.N. — provided the idea for publication, processed the material, drafted the article, analysed and interpreted the data;

Zolotukhina A.E. — reviewed publications related to the topic of the article, performed technical editing, and organised the references;

Belyaev M.A., Khamid A., Svechkova A.A. — performed critical revision.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stomach. The Global Cancer Observatory. December, 2020. International Agency for Research on Cancer (IARC). 1965-2024.-URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
2. Куваев Р.О., Кашин С.В., Никонов Е.Л., et al. Ранний рак желудка: современные методики скрининга, эндоскопической диагностики и малоинвазивного лечения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014; 3(3): 44-51. [Kuvaev R.O., Kashin S.V., Nikonov E.L., et al. Early stomach cancer: the modern methods for screening, endoscopic diagnostics, and minimally invasive treatment. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014; 3(3): 44-51. (In Rus)].
3. Zhang K., Chen L. Chinese consensus on the diagnosis and treatment of gastric cancer with liver metastases. *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1758835920904803.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1758835920904803>.
4. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(2): 167-192.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0008>.
5. Luo Z., Rong Z., Huang C. Surgery strategies for gastric cancer with liver metastasis. *Front Oncol*. 2019; 9: 1353.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01353>.
6. Guner A., Vildirim R. Surgical management of metastatic gastric cancer: moving beyond the guidelines. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4: 58.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.08.03>.
7. Aurello P., Minervini A., Pace M., et al. The role of surgery in the treatment of metachronous liver metastasis from gastric cancer: a systematic review. *Anticancer Res*. 2022; 42(1): 25-33.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.15453>.
8. Sun M., Ding H., Zhu Z., et al. Identifying optimal surgical intervention-based chemotherapy for gastric cancer patients with liver metastases. *Front Oncol*. 2021; 11: 675870.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.675870>.
9. Fan X., Zhang Y., Zhang M., et al. Ultrasound-guided secondary radiofrequency ablation combined with

- chemotherapy in gastric cancer with recurrent liver metastasis. *Transl Cancer Res.* 2020; 9(4): 2349-2356.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.03.45>.
10. Lentz R.W., Messersmith W.A. Transarterial radioembolization in patients with unresectable colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol.* 2021; 39(35): 3887-3889.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01993>.
 11. Wang K., Zhang X., Wei J., et al. Hepatic arterial infusion oxaliplatin plus oral S-1 chemotherapy in gastric cancer with unresectable liver metastases: a case series and literature review. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 863-870.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S233123>.
 12. Qiang W., Shi H., Wu J., et al. Hepatic arterial infusion combined with systemic chemotherapy for patients with extensive liver metastases from gastric cancer. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 2911-2916.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S245697>.
 13. Akamaru Y., Wada N., Adachi S., et al. [Two Cases of Liver Metastasis from Gastric Cancer Achieving Long-Term Survival Successfully Treated with Stereotactic Body Radiotherapy(SBRT) (In Japanese)]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2019; 46(13): 2110-2112.
 14. Rau B., Brandl A., Thuss-Patience P., et al. The efficacy of treatment options for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis. *Gastric Cancer.* 2019; 22(6): 1226-1237.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00969-1>.
 15. Rau B., Brandl A., Piso P., et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer.* 2020; 23(1): 11-22.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00978-0>.
 16. Gwee Y.X., Chia D.K.A., So J., et al. Integration of genomic biology into therapeutic strategies of gastric cancer peritoneal metastasis. *J Clin Oncol.* 2022; 40(24): 2830.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02745>.
 17. Gronau F., Feldbruegge L., Oberwittler F., et al. HIPEC in peritoneal metastasis of gastric origin: a systematic review of regimens and techniques. *J Clin Med.* 2022; 11(5): 1456.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11051456>.
 18. Bonnot P.E., Piessen G., Kepenekian V., et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis. *J Clin Oncol.* 2019; 37(23): 2028-2040.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01688>.
 19. Russo A.E., Strong V.E. Gastric cancer etiology and management in Asia and the West. *Annu Rev Med.* 2019; 70: 353-367.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-081117-043436>.
 20. Badgwell B.D. Don't call it a comeback-HIPEC for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29(12): 7244-7245.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12383-6>.
 21. Alyami M., Hubner M., Grass F., et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): e368-77.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30318-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30318-3).
 22. Javanbakht M., Mashayekhi A., Branagan-Harris M., et al. Cost-effectiveness analysis of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis. *Eur J Surg Oncol.* 2022; 48(1): 188-196.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.08.024>.
 23. Lu S., Chen Y.G., Liu X.W., et al. A phase II study of perioperative treatment in gastric cancer with No.16a2/b1 lymph node metastasis: DRAGON-06 trial. *Future Oncol.* 2022; 18(39): 4239-4349.-DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0718>.
 24. Zheng X.H., Zhang W., Yang L., et al. Role of D2 gastrectomy in gastric cancer with clinical para-aortic lymph node metastasis. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(19): 2338-2353.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i19.2338>.
 25. Qiu M.Z., Shi S.M., Chen Z.H., et al. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: A SEER-based study. *Cancer Med.* 2018; 7(8): 3662-3672.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1661>.
 26. Захаренко А.А., Беляев М.А., Вerveкин 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: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-195-202>. [Zakharenko A.A., Belyaev M.A., Vervekin I.V., Paltyshev I.A. Preventive intraperitoneal chemotherapy in treating gastric cancer with high-risk peritoneal carcinomatosis (literature review). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(2): 195-202.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-195-202>. (In Rus)].
 27. Zhang Y., Lin Y., Duan J., et al. A population-based analysis of distant metastasis in stage IV gastric cancer. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e923867.-DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.923867>.
 28. Gligorievski A. Appearance of Krukenberg tumor from gastric carcinoma, ultrasound and computed tomography evaluation. *Digestive Medicine Research.* 2018; 1: 3-3.-DOI: <https://doi.org/10.21037/dmr.2018.06.01>.
 29. Ma F., Li Y., Li W., et al. Metastectomy improves the survival of gastric cancer patients with krukenberg tumors: a retrospective analysis of 182 patients. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 10573-10580.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S227684>.
 30. Lionetti R., De Luca M., Travaglio A., et al. Treatments and overall survival in patients with Krukenberg tumor. *Arch Gynecol Obstet.* 2019; 300(1): 15-23.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05167-z>.
 31. Wu X.J., Yuan P., Li Z.Y., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves the survival of gastric cancer patients with ovarian metastasis and peritoneal dissemination. *Tumour Biol.* 2013; 34(1): 463-9.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0571-4>.
 32. Хомяков В., Соболев Д., Колобаев И., et al. Конверсионная хирургия при раке желудка IV. Обзор литературы и опыт МНИОИ им. П.А. Герцена. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(1), 50-57.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-1-50-57>. [Khomiakov V.M., Sobolev D.D., Kolobaev I.V., et al. Conversion surgery for stage IV gastric cancer. Literature review and own experience. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66 (1): 50-57.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-1-50-57>. (In Rus)].
 33. Rau B., Lang H., Koenigsrainer A., et al. Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on cytoreductive surgery in gastric cancer with synchronous peritoneal metastases: the phase III GASTRIPEC-I trial. *J Clin Oncol.* 2023.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02867>.
 34. Rau B., Feldbruegge L., Gronau F., et al. Indication of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer (Gastripec, Gastrichip). *Visc Med.* 2022; 38(2): 81-89.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000522604>.
 35. Ryu T., Takami Y., Wada Y., et al. Oncological outcomes after hepatic resection and/or surgical microwave ablation for liver

- metastasis from gastric cancer. *Asian J Surg.* 2019; 42(1): 100-105.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.09.005>.
36. Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А., et al. Первые результаты применения лапароскопической аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии (PIPAC) при лечении карциноматоза брюшины у больных раком желудка. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(2): 222-227.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-2-222-227>. [Zakharenko A.A, Belyaev M.A, Trushin A.A., et al First results of laparoscopic pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in treatment for peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2018; 64(2): 222-227.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-2-222-227>. (In Rus)].
37. Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А., et al. Сравнительный анализ эффективности различных методов регионарной внутрибрюшинной химиотерапии. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(2): 266-271.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-2-266-271>. [Zakharenko A.A, Belyaev M.A, Trushin A.A., et al. Comparative analysis of the efficacy of various methods of regional intraperitoneal chemotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2018; 64 (2): 266-271.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-2-266-271>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 16.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александр Анатольевич Захаренко / Aleksander A. Zakharenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>, SPIN: 3209-8677.

Кирилл Николаевич Вовин / Kirill N. Vovin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7425-8202>, SPIN: 2051-3124.

Александра Евгеньевна Золотухина / Aleksandra E. Zolotukhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1972-1660>.

Михаил Алексеевич Беляев / Mikhail A. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0830-3797>, SPIN: 8885-3644.

Абдо Хейрутдинович Хамид / Abdo Kh. Khamid / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4191-723X>, SPIN: 2917-9713.

Анна Алексеевна Свечкова / Anna A. Svechkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0326-2957>, SPIN: 8744-4334.

