

Для цитирования: Солодкий В.А., Фомин Д.К., Гончаров С.В., Кукушкина С.А. Современные подходы к лечению перитонеального канцероматоза при раке желудка (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(1): 122–129. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-122-129

For citation: Solodkiy V.A., Fomin D.K., Goncharov S.V., Kukushkina S.A. Modern approaches to the treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(1): 122–129. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-122-129

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.А. Солодкий, Д.К. Фомин, С.В. Гончаров, С.А. Кукушкина

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России,

г. Москва, Россия

Россия, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86. E-mail: sonia_efremova@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Рак желудка занимает одно из первых мест по заболеваемости в России и мире среди всех злокачественных новообразований. В 40 % случаев постановка диагноза происходит лишь на поздних стадиях развития – от Т3 и выше, что ведет к увеличению риска отдаленного метастазирования. Перитонеальный канцероматоз при раке желудка является одним из самых частых путей диссеминации с медианой выживаемости не более 6 мес. **Цель исследования** – изучить различные современные подходы к лечению перитонеального канцероматоза при раке желудка. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, E-library, Scopus, PubMed. **Результаты.** Существует большое разнообразие комбинированных подходов к лечению метастатического рака желудка. Разрабатываются различные варианты циторедуктивных операций, дополненных неоадьювантной и адьювантной химиотерапией, внутрибрюшным введением цитостатиков, лучевой терапией. Однако результаты исследований в вопросе увеличения выживаемости и снижения рецидивов при диссеминированном процессе противоречивы. Наиболее неоднозначную группу при выборе тактики лечения представляют пациенты, у которых морфологически и цитологически доказано наличие свободных опухолевых клеток в перитонеальном смыве с брюшной полости при отсутствии визуализируемых очагов внутрибрюшного метастатического поражения. Рецидив рака желудка в данной группе развивается в течение 2 лет. Кроме того, показано, что 5-летняя выживаемость у пациентов с наличием макроскопических очагов и с выявленными свободными опухолевыми диссеминатами в смывных водах сопоставима и составляет 2 %. Одной из наиболее эффективных экспериментальных тактик лечения перитонеального канцероматоза при раке желудка и яичников являлась внутрибрюшная радионуклидная терапия с применением коллоидных радиофармпрепаратов на основе ¹⁹⁸Au. Основным достоинством метода являлось полное прекращение формирования выпота в брюшную полость при асцитных формах заболевания. Однако из-за высокой кишечной токсичности препаратов радиоактивного золота и лучевой нагрузки на пациентов и медицинский персонал дальнейшая работа в этом направлении была остановлена. **Заключение.** На настоящий момент продолжается поиск наиболее эффективной тактики лечения больных с перитонеальным канцероматозом при раке желудка, направленной на улучшение выживаемости.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка, перитонеальный канцероматоз, свободные опухолевые клетки, внутрибрюшная радионуклидная терапия, коллоидный радиофармпрепарат, асцит, химиотерапия, циторедуктивные операции.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS FROM GASTRIC CANCER (LITERATURE REVIEW)

V.A. Solodkiy, D.K. Fomin, S.V. Goncharov, S.A. Kukushkina

Russian Scientific Center of Rentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow, Russia
86, Profsoyuznaya St., 117997, Moscow, Russia. E-mail: sonia_efremova@mail.ru

Abstract

Background. Gastric cancer (GS) is one of the most common and deadly cancers in Russia and worldwide. In 40 % of cases, GC is diagnosed at an advanced stage, thus increasing the risk of distant metastasis. Peritoneal carcinomatosis from GC is one of the most common pathways of dissemination, with a median survival time of less than 6 months. **Aim.** To study various modern approaches to the treatment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancer. **Material and Methods.** Literature search was performed in Medline, Cochrane Library, Elibrary, Scopus, PubMed systems. **Results.** Currently, there is a wide variety of approaches to combined modality treatment of metastatic GC. Various options of cytoreductive surgeries are being developed. These surgeries are combined with neoadjuvant/adjuvant, intra-abdominal chemotherapy and radiation therapy. However, the results of studies on improving survival and reducing recurrence in patients with advanced GC are contradictory. Currently, patients with morphologically and cytologically confirmed free cancer cells in the peritoneal lavage without visualized intra-abdominal metastatic lesions are the most controversial group for the choice of appropriate treatment. Gastric cancer recurrence in these patients occurs within 2 years. In addition, the 5-year survival rate in patients with the presence of free cancer cells in peritoneal washings amounts for 2 %. One of the most effective experimental treatments for peritoneal carcinomatosis in gastric and ovarian cancers was intra-abdominal radionuclide therapy using colloidal ¹⁹⁸Au. The main advantage of the method was the complete cessation of the formation of effusion into the abdominal cavity in ascites forms of the disease. However, due to the high intestinal toxicity of radioactive gold tracer and radiation exposure to patients and medical staff, further work was stopped. **Conclusion.** Thus, the search of the most effective tactic of peritoneal carcinomatosis treatment in patients with advanced GC is still in progress.

Key words: disseminated gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, free tumor cells, intra-abdominal radionuclide therapy, colloidal radiopharmaceutical, ascites, chemotherapy, cytoreductive surgery.

Удельный вес рака желудка (РЖ) составляет приблизительно 10 % среди злокачественных новообразований во всем мире и, по данным 2018 г., занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации (5,8 %). Заболевание характеризуется крайне высокой смертностью на первом году наблюдения, достигая почти 50 %. Пик заболеваемости приходится на возраст старше 50 лет, в возрастной группе 30–59 лет доля РЖ – 5 % от общего числа злокачественных заболеваний. Течение характеризуется длительным бессимптомным периодом и отсутствием специфических клинических проявлений, что у 40 % больных в России приводит к выявлению заболевания на поздних стадиях [1, 2]. Прогрессирование проявляется в виде локального рецидива, отдаленного или гематогенного метастазирования, перитонеального канцероматоза [3]. Диссеминация по брюшине считается одним из самых неблагоприятных путей распространения заболевания с медианой выживаемости 3–6 мес. Основными факторами риска развития перитонеального канцероматоза при РЖ являются инвазия серозной оболочки органа опухолью, низкая

степень дифференцировки, диффузный тип рака, поражение регионарных лимфатических узлов и наличие свободных опухолевых клеток в брюшной полости, в том числе вследствие ее обсеменения при радикальном хирургическом лечении [4–7]. По литературным данным, в 12–40 % случаев канцероматоз брюшины может быть единственным проявлением диссеминации РЖ [8–11].

При раке желудка наиболее широко применяется хирургическое лечение, в России 2018 г. только оперативное вмешательство было проведено у 67,4 % операбельных пациентов [1]. Радикальное лечение при РЖ предусматривает полное удаление первичной опухоли и зон возможной метастатической диссеминации [12]. При стадии T2 и выше с экспансивным характером роста рекомендован край резекции, располагающийся на расстоянии не менее 3 см от опухоли, при инфильтративном поражении – на расстоянии не менее 5 см. Для крупных очагов или располагающихся по малой кривизне желудка предпочтительнее выполнение тотальной гастрэктомии [13]. По данным литературы, 5-летняя выживаемость после указанного объема лечения при РЖ I (T1N0M0) стадии составляет 85–90 %,

при РЖ II (T2–3N0M0) стадии – 45–50 %, при РЖ III (T1–3N1–3M0) стадии – 5–20 %, при РЖ IV (T1–3N1–3M1) стадии – 3 % [14, 15].

В некоторых работах продемонстрированы преимущества лапароскопической тотальной гастрэктомии в сравнении с хирургическим вмешательством на открытой брюшной полости, к которым относятся значительное снижение кровопотери, что может увеличить риск внутрибрюшной диссеминации [16], а также более быстрое восстановление пациентов и уменьшение частоты послеоперационных осложнений [17, 18]. Однако мнения исследователей расходятся в вопросе о роли оперативного доступа в обсеменении брюшной полости свободными опухолевыми клетками. По данным Y. Nao et al., частота выявления свободных раковых клеток в брюшной полости в зависимости от оперативного доступа при цитологическом анализе перитонеального смыва достоверно не различалась и находилась в пределах 39–42 %. Внутрибрюшное распространение клеток определялось глубиной инвазии опухоли, площадью пораженной серозной оболочки и вовлечением регионарных лимфоузлов [19–21]. При этом по результатам других исследований отмечался меньший риск диссеминации при лапароскопической операции, при которой вероятность обсеменения возрастала на 10–25 %, в то время как после «открытого» вмешательства – на 60 % [21–24]. Согласно последним исследованиям, у 40–60 % пациентов рецидив РЖ развивается в течение 2 лет, а среднее время до первого проявления возврата заболевания составляет 14–29 мес [19, 20, 25–27].

В вопросе об оптимальном объеме лимфодиссекции при перитонеальном канцероматозе единого мнения также не сформировано. Данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что при отсутствии видимых признаков канцероматоза брюшины требуется достижение радикализма за счет включения в объем хирургического лечения лимфодиссекции на порядок выше, чем уровень пораженных метастазами узлов (не менее 16) [28, 29]. В работе H. Baba et al. показано, что при операции в объеме D2/D3 в случае отсутствия вторичного очагового поражения брюшины достоверно увеличивается продолжительность жизни больных в среднем до 23,6 мес по сравнению с 11,0 мес после лимфодиссекции D1 [30]. С другой стороны, ряд исследователей утверждают, что расширение объема операции, включая лимфодиссекцию, достоверно не влияет на частоту и структуру рецидивов и не позволяет обеспечить удовлетворительные отдаленные результаты [31–34].

Для повышения эффективности лечения распространенного РЖ разрабатываются комбинированные подходы – циторедуктивные хирургические операции в сочетании с различными вариантами внутрибрюшной химиотерапии при обязательном тщательном отборе больных [7]. Благодаря вве-

дению препаратов непосредственно в брюшную полость достигается их большая концентрация непосредственно в брюшине по сравнению с внутривенным введением, а следовательно, повышается терапевтическая эффективность [35]. По данным O. Glehen et al., полнота циторедукции достоверно влияла на выживаемость больных раком желудка с канцероматозом после внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (HIPEC) [36]. Полная циторедукция в объеме CC0–CC1 (очаги <2,5 мм) позволяет рассчитывать на достижение более высокого уровня выживаемости при лечении метастатической диссеминации с использованием внутрибрюшной химиотерапии. Также, по данным ряда авторов, при перитонеальном канцероматозе циторедукция может включать перитонеумэктомию [37–39], что, по мнению P. Sugarbaker et al., позволяет увеличить медиану выживаемости до 12 мес, а общую 5-летнюю выживаемость до 11–20 % [40]. Однако, несмотря на более обнадеживающие результаты применения комбинированных схем лечения, продолжительность жизни пациентов с диссеминированным РЖ не удается значительно увеличить, медиана выживаемости остается в пределах 8–12 мес [35].

Системная химиотерапия (ХТ) является одним из основных методов лечения метастатического РЖ. В рандомизированных исследованиях показано, что ее эффективность достоверно выше по сравнению с симптоматической терапией, за счет увеличения медианы выживаемости до 8–13 мес. Однако положительные изменения при использовании современных химиопрепаратов наблюдаются менее чем у 40 % пациентов из-за гемато-перитонеального барьера и низкой чувствительности РЖ к цитостатикам, особенно на стадиях T3–4 [10, 35, 41, 42]. Согласно метаанализу 13 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 1914 больных РЖ, проведенному A.D. Wagner et al., установлено, что ответ опухоли на комбинированные схемы химиотерапии более выражен по сравнению с монорежимами (HR 0,82; 95 % CI 0,74–0,90), медиана выживаемости – 8,3 против 6,7 мес соответственно. Однако ценой этого преимущества является более выраженная токсичность комбинированных схем химиотерапии [43].

Наиболее распространенным препаратом для монотерапии РЖ является 5-фторурацил (5-ФУ). Его терапевтическая эффективность составляет приблизительно 20 % [43]. Самыми применяемыми схемами полихимиотерапии являются: PF (цисплатин, 5-ФУ); ELF (этопозид, лейковорин, 5-ФУ); ECF (эпидоксорубин, цисплатин, 5-ФУ); FAMTX (5-ФУ, доксорубин, метотрексат) [41]. В России в качестве стандартных схем химиотерапии первой линии рака желудка рассматриваются комбинации производных платины с фторпиримидинами – CF, CX, XELOX, альтернативными комбинациями

являются IF, FOLFOX. Данные режимы обладают сходной эффективностью, различаясь по профилю токсичности [44]. Рядом авторов показано значимое повышение общей выживаемости при использовании трехкомпонентной схемы 5-ФУ + цисплатин + антрациклин перед двухкомпонентными режимами 5-ФУ + цисплатин и 5-ФУ + антрациклин (HR 0,77; 95 % CI 0,62–0,95 и HR 0,82; 95 % CI 0,73–0,92 соответственно). Однако медиана выживаемости увеличивалась всего на 1–2 мес. Аналогичные результаты получены в исследовании P. Ross et al. при сравнении схем ECF и MCF [45].

На данный момент благодаря проведению рандомизированных исследований II и III фазы произошло расширение спектра комбинаций химиотерапевтических препаратов за счет таксанов, оксалиплатина, пероральных фторпиримидинов и иринотекана. К основным схемам ХТ добавлены DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-ФУ), IFL (иринотекан, лейковорин, 5-ФУ) и EOX (эпирубицин, оксалиплатин, капецитабин). Данные препараты позволили улучшить результаты лечения и снизить токсичность, а также сделали проведение ХТ более удобной [41]. В монорежиме эффективность этих препаратов находилась в пределах 21–24 %. Согласно результатам исследований II фазы комбинации паклитаксела и доцетаксела в двух- и трехкомпонентных схемах с препаратами платины и 5-ФУ в первой и второй линиях терапии, оба препарата показали большую общую эффективность (22–65 % и 17,1–56 %) и медиану выживаемости (6–14 мес и 5,8–11 мес). Сходные данные получены для схем с иринотеканом. По данным исследования REAL-2, в котором проводили сравнение оксалиплатина/цисплатина/капецитабина/5-ФУ по схеме 2×2, выявлено, что достоверная разница в эффективности четырех режимов отсутствует. По мнению авторов, более приемлемым является выбор комбинации с меньшей гематологической токсичностью [41, 46]. В рандомизированном исследовании III фазы V306 меньшая частота побочных явлений выявлена при сравнении комбинации IFL (иринотекан, 5-ФУ, лейковорин) с режимом PF при отсутствии достоверных преимуществ в эффективности воздействия. Нейтропения III–IV степени выявлена в 25 % случаев при использовании IFL и в 50 % – при PF, стоматит в 2 и 17 % соответственно [47]. Таким образом, несмотря на разнообразие режимов лечения, ни одна из изученных комбинаций не показала преимуществ и не выбрана в качестве стандарта лечения диссеминированного РЖ [43].

Комбинированное лечение РЖ на различных этапах может быть дополнено лучевой терапией (ЛТ). Однако при раке желудка абсолютное прецизионное подведение излучения к органам верхнего этажа брюшной полости традиционными методами радиотерапии не представляется возможным, а необходимые дозы значительно превышают толерантность окружающих желудок тканей и органов,

неизбежно попадающих в поле облучения. Исходя из этого, максимальная доза составляет 45–50,4 Гр по 1,8 Гр на фракцию [48]. Вместе с тем РЖ обладает относительно низкой радиочувствительностью [31]. С учетом всех этих факторов доказано, что ЛТ не может использоваться как самостоятельный вид лечения.

Основным преимуществом неоадьювантной ЛТ является воздействие на первичную опухоль с сохраненной васкуляризацией и отсутствием фиброзных изменений в очаге поражения, снижающих эффективность противоопухолевого воздействия. В рандомизированном исследовании Z.X. Zhang et al. при сравнении комбинированного режима с неоадьювантной ЛТ и хирургического лечения рака желудка отмечены повышение показателя резектабельности опухоли и значимая регрессия стадии («down-staging») РЖ, в том числе с метастазами в регионарных лимфатических узлах. По сравнению с контрольной группой увеличилось количество случаев pT1–2 (13,5 % против 4,5 %, $p<0,01$), снизилось число больных pT4 (40,3 % против 51,3 %, $p<0,05$) и с поражением регионарных лимфатических узлов (38,6 % против 54,6 %, $p<0,005$). После предоперационной лучевой терапии показатель резектабельности вырос на 10 % ($p<0,01$). Вместе с тем послеоперационная летальность и частота несостоятельности швов анастомозов не различались, а показатели 5- и 10-летней выживаемости оказались значимо выше при комбинированном лечении [49]. Недостатком предоперационной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) является отсутствие достоверных данных о стадии опухолевого процесса на этом этапе, что может привести к проведению ЛТ у больных, которым она не показана – при ранних формах рака желудка или при наличии отдаленных метастазов. Помимо этого, последствиями облучения являются лучевые реакции, которые в ряде случаев не позволяют завершить лечение [31].

В исследовании CROSS изучались области рецидивирования у 422 пациентов с аденокарциномой желудка после предоперационной химиолучевой терапии и при хирургическом лечении. Химиотерапия состояла из пяти циклов одновременного введения паклитаксела и карбоплатина. Общая доза облучения 41,4 Гр подводилась в 23 фракциях по 1,8 Гр, по 5 фракций в неделю, начиная с первого дня химиотерапии. Всех пациентов лечили с помощью дистанционного излучения с использованием трехмерной техники конформного излучения. Общий объем опухоли, который состоял из первичной опухоли и любых увеличенных регионарных лимфатических узлов, определяли на каждом соответствующем срезе КТ. По результатам исследования на фоне предоперационной химиолучевой терапии снижался риск локорегионарного метастазирования с 34 до 14 % ($p<0,001$) и развития перитонеального канцероматоза с 14 до 4 % ($p<0,001$) [50].

Метод интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) дает возможность подвести высокую дозу ионизирующего излучения во время оперативного вмешательства непосредственно к патологическому очагу или на «ложе» удаленной опухоли в виде высокой однократной дозы ионизирующего излучения. Прецизионное облучение «мишени», а также защита окружающих органов и тканей дают возможность значительно уменьшить риск развития лучевых осложнений. К достоинствам метода ИОЛТ можно отнести значительное уменьшение срока лечения. Показано, что однократное единовременное подведение 20 Гр по своему биологическому эффекту соответствует полному курсу послеоперационного лучевого воздействия в 40–50 Гр в течение 1,5 мес. Кроме того, комбинированное лечение с ИОЛТ позволяет улучшить 5-летнюю выживаемость на 25 % и наиболее эффективно при местнораспространенном, низко- и недифференцированном раке желудка [31, 51]. S. Fu et al. оценили последствия при комплексном лечении рака желудка, состоящем из гастрэктомии с D2-лимфодиссекцией, ИОЛТ (доза облучения – 12–15 Гр), и послеоперационной химиолучевой терапии. Показано, что количество послеоперационных осложнений и общая токсичность лечения не различались относительно группы больных без ИОЛТ, а 3-летний показатель локорегионарного контроля был значимо выше у пациентов с интраоперационным воздействием. Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость в группе ДЛТ составили 47 и 36 %, в группе ДЛТ + ИОЛТ – 56 и 44 % соответственно ($p > 0,05$) [34].

На данный момент оптимальная схема применения лучевой и химиолучевой терапии для лечения больных раком желудка не найдена. Вклад лучевой терапии в лечение РЖ с перитонеальным канцероматозом ограничен из-за высокого риска кишечной и гематогенной токсичности.

В середине XX века возможным методом комбинированного лечения метастатического поражения брюшины и паллиативной терапии рефрактерного асцита при различных злокачественных новообразованиях (рак яичников, рак толстой кишки, рак желудка) рассматривалась интраперитонеальная радионуклидная терапия, при которой в брюшную полость вводились препараты на основе

радиоактивного коллоидного ^{198}Au с периодом полураспада 2,7 сут. Излучение ^{198}Au на 95 % состоит из β -частиц (0,98 MeV) с максимальной проникающей способностью 3,8 мм (медианой – 0,4 мм) и γ -излучения (0,41 MeV). Эффективное β -излучение, испускаемое ^{198}Au , воздействует только на ткани, находящиеся в непосредственном контакте с радионуклидом. Коллоидное золото нерастворимо и химически неактивно [52]. При введении суспензии коллоидных частиц золота в серозную полость, содержащую жидкость, происходит быстрая диффузия вещества и затем оседание частиц на поверхности серозной оболочки и в субэндотелиальной соединительной ткани. Также они захватываются фагоцитами, что обеспечивает действие ионизирующего излучения в основном непосредственно в пределах тканей серозной оболочки [53]. Частицы радиоактивного коллоидного золота, захваченные макрофагами, воздействовали менее активно на опухолевые клеточные диссеминаты, чем радионуклид, распределенный по поверхности брюшной полости [54]. Поверхностная доза ионизирующего излучения (при введении 100 мКи ^{198}Au) резко снижается с ростом объема свободной жидкости в брюшной полости при асците за счет самопогашения β -излучения в ее толще [52, 55, 56]. В ряде исследований было показано, что внутрибрюшная радионуклидная терапия при злокачественном асците в 10–23 % случаев приводила к полному прекращению формирования выпота [53, 56, 57]. Основным недостатком внутрибрюшной радионуклидной терапии явилась техническая невозможность обеспечения управляемого равномерного распределения препарата по брюшной полости, что вызывало высокую кишечную токсичность, а также значительную лучевую нагрузку на пациентов и на медицинский персонал из-за несовершенства средств противорадиационной защиты, что привело к прекращению исследований [53, 57].

До настоящего времени ни один из предлагаемых методов лечения канцероматоза брюшины при раке желудка не позволил значительно повысить выживаемость пациентов. Выбор тактики лечения носит экспериментальный характер и требует тщательного анализа всех факторов риска и разработки комбинированного лечебного подхода [58–60].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М., 2019. 236 с. [Kaprין A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Status of oncological care for the population of Russia in 2018. Moscow. 2019; 236 p. (in Russian)].
2. Юдин С.С. Этюды желудочной хирургии. М., 1955. 264 с. [Judin S.S. Gastric surgery essays. Moscow, 1955. 264 p. (in Russian)].
3. Liu D., Lu M., Li J., Yang Z., Feng Q., Zhou M., Zhang Z., Shen L. The patterns and timing of recurrence after curative resection for gastric cancer in China. *World J Surg Oncol*. 2016. 14: 305. doi:10.1186/s12957-016-1042-y.
4. Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Фролова И.Г., Вяткина Н.В., Бакланова Н.С. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников: эхо-семиотика, классификация. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

- 2014; 25(1–2): 14–20. [Molchanov S.V., Kolomiets L.A., Frolova I.G., Vyatkina N.V., Baklanova N.S. Peritoneal carcinomatosis in patients with ovarian cancer: echosemiotics and classification. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2014; 25(1–2): 14–20. (in Russian)].
5. Сенчик К.Ю., Беспалов В.Г., Стуков А.Н., Беляева О.А., Панченко А.П., Киреева Г.С., Аристова В.А., Трашков А.П. Химиоперфузионное лечение канцероматоза брюшины. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013; (4): 222–8. [Senchik K.Yu., Bepalov V.G., Stukov A.N., Belyaeva O.A., Panchenko A.P., Kireeva G.S., Aristova V.A., Trashkov A.P. Chemoperfusion treatment of peritoneal carcinomatosis. *Vestnik of the Russian Military Medical Academy*. 2013; (4): 222–8. (in Russian)].

6. Sugarbaker P.H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*. 1998; (14): 254–61. doi:10.1002/(sici)1098-2388(199804/05)14:3<254::aid-ssu10>3.0.co;2-u.
7. Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., Соболев Д.Д., Уткина А.Б., Кузнецова О.С. Лечение больных раком желудка с канцероматозом брюшины. Современный взгляд и перспективы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017; 6(6): 4–13. [Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Bolotina L.B., Sobolev D.D., Utkina A.B., Kuznetsova O.S. Treatment of stomach cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Modern view and perspectives. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2017; 6(6): 4–13. (in Russian)].
8. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol*. 2010; 2(1): 31–5. doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.31.
9. Чиссов В.И., Васьмакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Пикин О.В., Ложкин М.В. Возможность хирургического лечения резектабельного рака желудка IV стадии. *Российский онкологический журнал*. 2003; (6): 4–6. [Chissov V. I., Vashakmadze L.A., Butenko A.V., Pikin O.V., Lozhkin M.V. Surgical potentialities in resectable gastric cancer stage IV. *Russian Journal of Oncology*. 2003; (6): 4–6. (in Russian)].
10. Thomassen I., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., Luyer M.D., Bosscha K., Nienhuis S.W., Lemmens V.E., de Hingh I.H. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: A population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer*. 2014; 134(3): 622–8. doi:10.1002/ijc.28373.
11. Yoo C.H., Noh S.H., Shin D.W., Choi S.H., Min J.S. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *BJS Open*. 2000; 87(2): 236–42. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01360.x.
12. Харнас С.С., Левкин В.В., Мусаев Г.Х. Рак желудка (клиника, диагностика, лечение). М., 2006. [Harnas S.S., Levkin V.V., Musayev G.H. Cancer of stomach (clinic, diagnostics, treatment). М., 2006. (in Russian)].
13. Cocolini F., Montori G., Ceresoli M., Cima S., Valli M., Nita G., Heyer A., Catena F., Ansaloni L. Advanced gastric cancer: what we know and what we still have to learn. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(3): 1139–59. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1139.
14. Madden M.V., Price S.K., Learmonth G.M., Dent D.M. Surgical staging of gastric carcinoma: sources and consequences of error. *BJS Open*. 1987; 74: 119–21. doi: 10.1002/bjs.1800740217.
15. Ziegler K., Sanft C., Zimmer T., Zeitz M., Felsenberg D., Stein H., Germer C., Deutschmann C., Riecken E.O. Comparison of computed tomography, endoscopy, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut*. 1993; 34: 604–10. doi: 10.1136/gut.34.5.604.
16. Arita T., Ichikawa D., Konishi H., Komatsu S., Shiozaki A., Hiramoto H., Hamada J., Shoda K., Kawaguchi T., Hirajima S., Nagata H., Fujiwara H., Okamoto K., Otsuji E. Increase in peritoneal recurrence induced by intraoperative hemorrhage in gastrectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(3): 758–64. doi: 10.1245/s10434-014-4060-4.
17. Hayashi H., Ochiai T., Shimada H., Gunji Y. Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Endoscopy*. 2005; 19: 1172–6. doi: 10.1007/s00464-004-8207-4.
18. Kim Y.W., Baik Y.H., Yun Y.H., Nam B.H., Kim D.H., Choi I.J., Bae J.M. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2008; 248: 721–7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318185e62e.
19. Aurello P., Petrucciani N., Antolino L., Giulitti D., D'Angelo F., Ramacciato G. Follow-up after curative resection for gastric cancer: Is it time to tailor it? *World J Gastroenterol*. 2017; 23(19): 3379–87. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3379.
20. Nakagawa M., Kojima K., Inokuchi M., Kato K., Sugita H., Kawano T., Sugihara K. Patterns, timing and risk factors of recurrence of gastric cancer after laparoscopic gastrectomy: reliable results following long-term follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40: 1376–82. doi: 10.1016/j.ejso.2014.04.015.
21. Hao Y., Yu P., Qian F., Zhao Y., Shi Y., Tang B., Zeng D., Zhang C. Comparison of laparoscopy-assisted and open radical gastrectomy for advanced gastric cancer: A retrospective study in a single minimally invasive surgery center. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun; 95(25). doi:10.1097/MD.00000000000003936.
22. Одишелдидзе Н.В., Чистяков С.С., Габуния З.П. Значение диагностики субклинической интраперитонеальной диссеминации у больных раком желудка. *Российский медицинский журнал. Приложение Онкология*. 2011; 2: 49 [Odishelidze N.V., Chistyakov S.S., Gabunia Z.P. Significance of the diagnosis of subclinical intraperitoneal dissemination in patients with gastric cancer. *Russian Medical Journal*. 2011; 2: 49. (in Russian)].
23. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз. *Сибирский онкологический журнал*. 2014; 5: 45–53. [Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G. Peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 5: 45–53. (in Russian)].
24. Максимов М.О., Тузиков С.А., Стрижаков Г.Н., Родионов Е.О. Результаты лечения проксимального рака желудка в зависимости от объема хирургического вмешательства. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(5): 5–11. [Maksimov M.O., Tuzikov S.A., Strizhakov G.N., Rodionov E.O. Treatment outcomes of proximal gastric cancer depending on the extent of surgical resection. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(5): 5–11. (in Russian)].
25. Barchi L.C., Yagi O.K., Jacob C.E., Mucerino D.R., Ribeiro U., Marrelli D., Roviello F., Ceconello I., Zilberstein B. Predicting recurrence after curative resection for gastric cancer: External validation of the Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) prognostic scoring system. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42: 123–31. doi: 10.1016/j.ejso.2015.08.164.
26. Li F., Zhang R., Liang H., Liu H., Quan J. The pattern and risk factors of recurrence of proximal gastric cancer after curative resection. *J Surg Oncol*. 2013; 107: 130–5. doi:10.1002/jso.23252.
27. Weledji E.P. The principles of the surgical management of gastric cancer. *Int J Surg Oncol*. 2017; 2(7). doi: 10.1097/IJ9.0000000000000011.
28. Seevaratnam R., Bocicariu A., Cardoso R., Yohanathan L., Dixon M., Law C., Helyer L., Coburn N.G. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer*. 2012; 15: 70–88. doi:10.1007/s10120-012-0169-y.
29. Ichikura T., Ogawa T., Chochi K., Kawabata T., Sugawara H., Mochizuki H. Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma. *World J Surg*. 2003; 27(3): 330–3. doi:10.1007/s00268-002-6730-9.
30. Baba H., Maehara Y., Inutsuka S., Takeuchi H., Oshiro T., Adachi Y., Sugimach K. Effectiveness of extended lymphadenectomy in noncurative gastrectomy. *Am J Surg*. 1995; 169(2): 261–5. doi:10.1016/S0002-9610(99)80147-0.
31. Скоропад В.Ю. Рациональная тактика лечения местнораспространенного рака желудка: место лучевой терапии. *Практическая онкология*. 2009; 10(1): 28–35. [Scoropad V.Yu. Rational therapeutic approach for locally advanced gastric cancer: the role of radiation therapy. *Practical Oncology*. 2009; 10(1): 28–35. (in Russian)].
32. D'Angelica M., Gonen M., Brennan M.F., Turnbull A.D., Bains M., Karpeh M.S. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2004; 240: 808–16. doi: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15.
33. Hartgrink H.H., van de Velde C.J., Putter H., Bonenkamp J., Kranenburg E.K., Songun I., Welvaart K., van Krieken J.V., Meijer S., Plukker J., van Elk P.V., Obertop H., Gouma D., van Lanschoot J.V., Taat C.W., de Graaf P.D., von Meyenfeldt M.V., Tilanus H., Sasako M. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22(11): 2069–77. doi: 10.1200/JCO.2004.08.026.
34. Fu S., Lu J.J., Zhang Q., Yang Z., Peng L., Xiong F. Intraoperative radiotherapy combined with adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 1488–94. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.012.
35. Чулкова С.В., Клименков А.А., Петерсон С.Б., Егорова А.В., Лепкова Н.В. Методы лечения распространенного рака желудка. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2010; 6: 45–9. [Chulkova S.V., Klimenkov A.A., Peterson S.B., Egorova A.B., Lepkova N.V. Treatments for advanced stomach cancer. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2010; 6: 45–9. (in Russian)].
36. Glehen O., Gilly F.N., Boutitie F., Bereder J.M., Quenet F., Sideris L., Mansvel B., Lorimier G., Msika S., Elias D., French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer*. 2010; 116(24): 5608–18. doi:10.1002/cncr.25356.
37. Sugarbaker P.H., Yu W., Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol*. 2003; 21: 233–48. doi: 10.1002/ssu.10042. doi: 10.1002/ssu.10042.
38. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В., Полоцкий Б.Е., Горбунова В.А., Абдуллаев А.Г. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия при раке желудка: существует ли реальная возможность изменить прогноз? *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2010; 21(1): 11–20 [Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D., Buydenko Yu.V., Polotsky B.E., Gorbunova V.A., Abdullayev A.G. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer: a real possibility to improve the prognosis? *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2010; 21(1): 11–20. (in Russian)].
39. Yonemura Y., Bandou E., Kinoshita K., Kawamura T., Takahashi S., Endou Y., Sasaki T. 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.

40. Sugarbaker P.H. Comprehensive management of peritoneal surface malignancy using cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the Washington Cancer Institute approach. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(12): 1965–77. doi:10.1517/14656560903044974.

41. Волков Н.М. Лекарственная терапия метастатического рака желудка. Практическая онкология. 2009; 10(1): 41–8. [Volkov N.M. Drug therapy for metastatic stomach cancer. *Practical Oncology*. 2009; 10(1): 41–8. (in Russian)].

42. Тюляндин С.А. Химиотерапия рака желудка. Практическая онкология. 2001; 3(7): 44–51. [Tyulandin S.A. Stomach cancer chemotherapy. *Practical Oncology*. 2001; 3(7): 44–51. (in Russian)].

43. Wagner A.D., Unverzagt S., Grothe W., Kleber G., Grothey A., Haerting J., Fleig W.E. Chemotherapy for advanced gastric cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2010; 3. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub3.

44. Самцов Е.Н., Лунева С.В., Величко С.А. Возможности комплексной эхографии в оценке внутристеночного распространения рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2006; 3(19): 64–7. [Samstov E.N., Luneva S.V., Velichko S.A. Capabilities of complex echography in the assessment of intramural spread of gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2006; 3(19): 64–7. (in Russian)].

45. Ross P., Nicolson M., Cunningham D., Valle J., Seymour M., Harper P., Price T., Anderson H., Iveson T., Hickish T., Loftis F., Norman A. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20(8): 1996–2004. doi: 10.1200/JCO.2002.08.105.

46. Ajani J. Evolving Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer. *Oncologist*. 2005; 10(3): 49–58. doi:10.1634/theoncologist.10-90003-49.

47. Jeon Y., Yoon S., Shin S., Kim B.S., Mok Y.J., Kim C.S., Hyun J.H., Kim J.S., Kim Y.H. Phase II trial of epirubicin, cisplatin, oral uracil and tegafur, and leucovorin in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer*. 2001; 91(12): 2288–93.

48. Yang Y., Yang J., Yan J. Radiotherapy in Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. In: Wei J., Liu B. (eds) *Personalized Management of Gastric Cancer*. Springer. 2017. doi:10.1007/978-981-10-3978-2_7.

49. Zhang Z.X., Gu X.Z., Yin W.B., Huang G.J., Zhang D.W., Zhang R.G. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42: 929–34. doi:10.1016/S0360-3016(98)00280-6.

50. Oppedijk V., van der Gaast A., van Lanschot J.J., van Hagen P., van Os R., van Rij C.M., van der Sangen M.J., Beukema J.C., Rütten H.,

Spruit P.H., Reinders J.G., Richel D.J., van Berge Henegouwen M.I., Hulshof M.C. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5): 385–91. doi:10.1200/JCO.2013.51.2186.

51. Qin H.L., Lin C.H., Zhang X.L. Evaluation of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma with D2 and D3 surgical resection. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 7033–7. doi: 10.3748/wjg.v12.i43.7033.

52. Ariel I.M., Oropesa R., Pack G.T. Intracavitary administration of radioactive isotopes in the control of effusions due to cancer: Results in 267 patients. *Cancer*. 1966; 19(8): 1096–1102. doi: 10.1002/1097-0142(196608)19:8<1096::AID-CNCR2820190808>3.0.CO;2-N.

53. Osborne M.P., Copeland B.E. Intracavitary Administration of Radioactive Colloidal Gold (Au198) for the Treatment of Malignant Effusions: A Report of Thirty-One Cases and an Appraisal of Results. *New Engl J Med*. 1956; 255(24): 1122–8.

54. Goldie H., Watkins F.B., Powell C., Hahn P.F. Factors Influencing Effect of Radioactive Colloidal Gold on Free Tumor Cells in Peritoneal Fluid. *Exp Biol Med*. 1951; 76(3): 477–80. doi:10.3181/00379727-76-18529.

55. Goldie H., Hahn P.F. Distribution and effect of colloidal radioactive gold in peritoneal fluid containing free sarcoma 37 cells. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1950; 74(3): 638–42. doi:10.3181/00379727-74-18001.

56. Mackay N. Radioactive colloidal gold in the treatment of pleural and peritoneal effusions of malignant origin: review of 235 cases. *Lancet*. 1957; 270(6999): 761–4. doi:10.1016/S0140-6736(57)90873-5.

57. Allen W. A Manual, the Properties and Experimental Use of Radioactive Colloidal Gold 198. Abbott Laboratories. 1951; 13–6.

58. Wei J., Wu N.D., Liu B.R. Regional but fatal: Intraperitoneal metastasis in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 7478–85. doi: 10.3748/wjg.v22.i33.7478.

59. Montori G., Cocolini F., Ceresoli M., Catena F., Colaianni N., Poletti E., Ansaloni L. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. *Int J Surg Oncol*. 2014; 912418. doi: 10.1155/2014/912418.

60. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? Практическая онкология. 2014; 15(2): 93–100. [Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu. Cytoreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytoreduction?). *Practical Oncology*. 2014; 15(2): 93–100. (in Russian)].

Поступила/Received 10.09.2020
Принята в печать/Accepted 20.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солодкий Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9556-6556. Researcher ID (WOS): T-6803-2017. Author ID (Scopus): 57204298158. ORCID: 0000-0002-1641-6452.

Фомин Дмитрий Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиникой ядерной медицины, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: dkfomin@yandex.ru. SPIN-код: 4593-1292. ORCID: 0000-0002-7316-3519.

Гончаров Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии с койками хирургии (хирургическое отделение № 3), ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2722-7264.

Кукушкина Софья Алексеевна, врач-радиолог, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-8389-0165.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Солодкий Владимир Алексеевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

Фомин Дмитрий Кириллович: разработка концепции, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

Гончаров Сергей Владимирович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кукушкина Софья Алексеевна: обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, составление рукописи.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir A. Solodkiy, MD, DSc, Academician of the RAS, Professor, Director, Russian Scientific Center of Rentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russia (Moscow, Russia). SPIN-code: 9556-6556. Researcher ID (WOS): T-6803-2017. Author ID (Scopus): 57204298158. ORCID: 0000-0002-1641-6452.

Dmitri K. Fomin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Nuclear Medicine, Russian Scientific Center of Rentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: dkfomin@yandex.ru. SPIN-code: 4593-1292. ORCID: 0000-0002-7316-3519.

Sergey V. Goncharov, MD, PhD, Head of the Surgical Department of Abdominal Oncology, Russian Scientific Center of Rentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). SPIN-code: 2722-7264.

Sofya A. Kukushkina, MD, Radiologist, Russian Scientific Center of Rentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8389-0165.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vladimir A. Solodkiy: verification of the critically important intellectual content, final approval of the version of the manuscript for publication.

Dmitri K. Fomin: contribution to the concept, data analysis and interpretation, verification of the critically important intellectual content, final approval of the version of the manuscript for publication.

Sergey V. Goncharov: verification of the critically important intellectual content.

Sofya A. Kukushkina: review of publications, data collection and processing, data analysis and interpretation, writing of the manuscript.

Funding

This study required no funding

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.