

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-45

Цитирование: С.В. Осминин, Ф.П. Ветшев, Л.М. Пхакадзе, Г.А. Раджабова, А.И. Салпагарова НИРЕС и РІРАС при раке желудка: методика и сравнение эффективности. Обзор литературы. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (4) : 37–45.

НИРЕС И РІРАС ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА: МЕТОДИКА И СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. Осминин, Ф.П. Ветшев, Л.М. Пхакадзе, Г.А. Раджабова, А.И. Салпагарова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Актуальность: По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году рак желудка (РЖ) занимал 5-е место по частоте встречаемости и 4-е по частоте смертности в мире среди онкологических заболеваний. Перитонеальные метастазы (ПМ) выявляют у 30% больных местнораспространенным РЖ, а медиана общей выживаемости у пациентов с ПМ составляет 3–6 месяцев без какого-либо лечения и 6–12 месяцев при использовании системной химиотерапии. Доставка соответствующих химиотерапевтических препаратов напрямую в брюшную полость повышает эффективность лечения без тяжелых системных побочных эффектов. Сегодня в мире применяют разнообразные формы внутрибрюшной химиотерапии РЖ.

Цель: Оценить эффективность гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (НИРЕС) и аэрозольной внутрибрюшной химиотерапии под давлением (РІРАС) в лечении ПМ РЖ.

Задачи: Провести обзор актуальных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных НИРЕС и РІРАС, сравнить их эффективность.

Материалы и методы: Были изучены и проанализированы статьи в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science по ключевым запросам: «рак желудка», «канцероматоз», «перитонеальные метастазы», «НИРЕС», «РІРАС».

Выводы: Наилучшие результаты были достигнуты при использовании РІРАС в качестве предоперационной химиотерапии с последующим проведением ЦРХ в сочетании с НИРЕС. Обе процедуры являются перспективными и требуют дальнейшего изучения с проведением многоцентровых рандомизированных проспективных исследований для оценки их лечебного потенциала.

Ключевые слова: рак желудка, канцероматоз, перитонеальные метастазы, НИРЕС, РІРАС

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году рак желудка (РЖ) занимал 5-е место по частоте встречаемости и 4-е по частоте смертности в мире среди онкологических заболеваний. К сожалению, РЖ обычно диагностируют на поздних стадиях, в результате чего для заболевания характерны относительно невысокие показатели 5-летней выживаемости [2]. Перитонеальные метастазы (ПМ), определяющее неблагоприятный прогноз течения болезни, выявляют у 30% больных местнораспространенным РЖ [3,4]. С момента постановки диагноза медиана общей выживаемости у пациентов с ПМ составляет 3–6 месяцев без какого-либо лечения и 6–12 месяцев при использовании системной химиотерапии [5,6]. Shirao и соавт. провели сравнение различных режимов химиотерапии при РЖ с ПМ: средняя продолжительность жизни в группе непрерывной терапии 5-фторурацилом в монорежиме составила 9,4 месяцев,

в группе терапии 5-фторурацилом и метотрексатом — 10,6 месяцев [7]. Oh и соавт. в своем исследовании показали, что при системной химиотерапии у больных с ПМ РЖ общая выживаемость не превышает 8,4 месяцев [8]. Yamao и соавт. получили данные о том, что после начала системной химиотерапии у 27 из 35 (77%) пациентов отмечалось прогрессирование перитонеального канцероматоза, у двоих эффект отсутствовал через 8 недель от начала ХТ, и отмечено три летальных исхода (один от прогрессирования болезни и два ввиду токсичности и побочных эффектов системной химиотерапии) [9].

Ограниченный эффект системной химиотерапии объясняется фармакокинетическими исследованиями, демонстрирующими, что при системном введении химиотерапевтических препаратов наблюдается их низкая доставка к брюшине, что приводит к низкой перитонеальной концентрации. И, наоборот, доставка соответствующих химиотерапевтических препаратов напрямую в брюшную полость повышает эффективность лечения без тяжелых

Собственные исследования

системных побочных эффектов [10]. На сегодня в мире применяют разнообразные формы внутрибрюшной химиотерапии РЖ.

Исторически первая форма регионарной терапии включала сочетание гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (HIPEC) и циторедуктивной хирургии (ЦРХ) при местнораспространенном РЖ с ПМ и впервые была описана Koga и соавт. в конце 1980-х годов. Полученные автором результаты свидетельствовали о снижении риска рецидива РЖ и смертности пациентов до 55% и 10% соответственно, однако улучшение показателей выживаемости было незначительным [11]. Это привело к разработке системы, в которой химиотерапевтический раствор вводился в брюшную полость с помощью имплантируемой системы порт/катетер в сочетании с системной химиотерапией, которая была названа комбинированной системной и внутрибрюшинной химиотерапией (NIPS) или двунаправленной химиотерапией. В то время как применение NIPS связано со снижением риска рецидивов, отмечены неоднозначные результаты в отношении эффективности этого подхода. Дальнейшие достижения привели к созданию нового метода лечения — внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC), которая позволила улучшить доставку и проникновение химиотерапевтических препаратов в брюшину, и в настоящее время является предметом интенсивных исследований.

Цель: оценить эффективность различных форм внутрибрюшной химиотерапии в лечении перитонеальных метастазов рака желудка.

Задачи: провести обзор актуальных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (HIPEC) и аэрозольной внутрибрюшной химиотерапии под давлением (PIPAC) и сравнить эффективность этих методов.

Материалы и методы: при написании литературного обзора мы изучали статьи, находящиеся в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science с использованием следующих ключевых слов: «рак желудка», «канцероматоз», «перитонеальные метастазы», «HIPEC», «PIPAC».

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ВНУТРИБРЮШНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (HIPEC): МЕТОДОЛОГИЯ

HIPEC имеет 3 потенциально эффективных области применения в лечении РЖ: первое — в качестве профилактической меры в ходе оперативного лечения с целью предотвращения перитонеального рецидива у пациентов группы высокого риска; второе — в качестве комплексного лечения больных колоректальным раком после ЦРХ; третье — в качестве паллиативной помощи у пациентов с асцитом на фоне генерализованного рака [12]. Перед проведением HIPEC выполняют ревизию брюшной полости для определения перитонеального индекса рака (peritoneal cancer index — PCI). В настоящее время нет конкретного значения PCI для проведения HIPEC [13].

В дополнение к собственным факторам опухоли (стадия pTN, опухолевая дифференцировка, перинеуральная инвазия и/или перстневидноклеточная опухоль) двумя наиболее важными прогностическими факторами для пациентов с диагнозом РЖ и ПМ являются перитонеальный индекс рака и возможность достижения полной циторедукции согласно шкале полноты циторедукции (CCS-0) [14]. Оба данных фактора (PCI и CCS) взаимосвязаны, так как оценка PCI важна для отбора пациентов для ЦРХ с HIPEC.

В основе метода HIPEC лежит введение растворов химиопрепаратов, нагретых до желаемой температуры в диапазоне 41,5–43°C (в зависимости от исследования и типа препарата) в брюшную полость с созданием экспозиции в течение 30–120 минут [15]. Для внутрибрюшного введения применяются такие химиотерапевтические препараты, как цисплатин, митомицин С, оксалиплатин, лейковорин, паклитаксел [16]. HIPEC может выполняться открытым и закрытым способами [17].

При закрытой технике выполнения HIPEC лапаротомную рану временно ушивают, чтобы создать закрытую систему для инфузии химиотерапии в брюшную полость. При проведении HIPEC открытым методом (типа «колизей») постоянные манипуляции с перфузором обеспечивают однородное распределение нагретых химиопрепаратов в брюшной полости. Для проведения данной процедуры используются двойные перчатки длиной до локтя, защитные очки и непроницаемый халат [18]. К недостаткам открытой методики относятся рассеивание тепла и риск воздействия химиотерапевтических агентов на персонал с возможными токсическими эффектами [19].

В литературе описаны такие осложнения HIPEC, как несостоятельность анастомозов (от 1,7% до 3,3%), перфорация кишки (1,4–2,8%), кишечная непроходимость (2,6–3,5%), миелосупрессия (2,9–6,3%) [20–23].

Лечение ПК претерпело кардинальные изменения с развитием хирургических методов и системной терапии в лечении рака. Операция с последующей HIPEC значительно повлияла на результаты лечения [24]. Синергические эффекты ЦРХ и HIPEC являются основными преимуществами комбинированного подхода в лечении ПК [25].

Prabhu и соавт. в 2022 году провели рандомизированное контролируемое исследование, в которое вошли 80 пациентов с местнораспространенным РЖ. Пациенты были разделены на две группы: профилактическая группа HIPEC (пациентам выполняли гастрэктомию с D2-лимфаденэктомией + интраоперационную HIPEC с цисплатином 50 мг/м² в течение 60 мин) и контрольная группа (пациентам проводили только гастрэктомию с D2-лимфаденэктомией). В группе HIPEC наблюдали значительно лучшую 3-летнюю выживаемость (93% против 65%, $p = 0,005$) и более низкую частоту перитонеальных рецидивов (3% против 23%, $p < 0,05$) [26].

Исследование CYTO-CHIP (ЦРХ изолировано в сравнении с ЦРХ в комбинации с гипертермической внутрибрюшинной терапией), проведенное во Франции и Германии, представляет собой обсервационное ис-

следование пациентов с РЖ с ограниченным количеством ПМ [27]. Пациенты с гистологически-подтвержденными ПМ и/или положительной перитонеальной цитологией и/или метастазами в яичниках, перенесшие операцию R0/1 по поводу РЖ, были включены в работу. Всего в анализ было включено 277 пациентов; 180 подверглись ЦРХ и HIPEC и 97 только CRS. Медиана общей выживаемости составила 18,8 против 12,1 месяцев в группе ЦРХ + HIPEC по сравнению с группами, получавшими только CRS, соответственно; с показателями 3- и 5-летней выживаемости 26,2% и 19,9% по сравнению с 10,8% и 6,4%, а показатели 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости составили 20,4% и 17,1% против 5,9% и 3,8% ($p = 0,001$) соответственно. Не было отмечено существенных различий между двумя группами в отношении смертности за 90 дней (7,4% против 10,1%, $p = 0,820$) или частоты серьезных осложнений (53,7% против 55,3%, $p = 0,496$). Результаты исследования подтверждают преимущество HIPEC в дополнение к ЦРХ в улучшении, как выживаемости, так и рисков рецидива у пациентов с ограниченными ПМ при РЖ. Glehen и соавт. провели мета-анализ результатов лечения 159 пациентов с ПМ при РЖ, получившим ЦРХ и HIPEC [28]. Медиана общей выживаемости составила 9,2 месяца (1-, 3- и 5-летняя выживаемость 43%, 18% и 13% соответственно), но при этом медиана составила 15 месяцев в случае проведения полной ЦРХ (CCS-0). Не было пациентов с PCI выше 19, которые прожили более 6 месяцев, и ни один пациент с PCI > 12 не прожил более 3 лет, поэтому больным с PCI > 12 не рекомендовали лечение CRS и HIPEC, поскольку не наблюдалось повышения общей и безрецидивной выживаемости. Chia и соавт. опубликовали в 2016 году анализ результатов лечения 81 пациента; все получали полную CRS (CCS-0 или CCS-1) и HIPEC. Пациенты с перитонеальным раковым индексом < 7 имели медиану общей выживаемости 26,4 месяца против 10,9 месяцев у пациентов с PCI ≥ 7 [29].

ВНУТРИБРЮШНАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ (PIPAC): МЕТОДОЛОГИЯ

Диагностическая лапароскопия с целью стадирования опухолевого процесса стала стандартом в лечении больных РЖ [30]. Взяв на вооружение преимущества лапароскопических операций, почти двадцать лет назад группа ученых из Германии и Швейцарии разработала устройство, подходящее для миниинвазивных хирургических вмешательств, позволяющее распылять химиотерапевтический препарат в условиях карбоксиперитонеума, создавая тем самым «лечебный пневмоперитонеум» [31].

Продолжая развивать данное направление, используя технику для лапароскопических вмешательств, а также возможность управления давлением, температурой и другими факторами среды, создаваемыми в брюшной полости, ученые из университетского госпиталя Луизианы (США) в ноябре 2011 разработали новый метод доставки химиоте-

рапевтического вещества — внутрибрюшную аэрозольную химиотерапию под давлением (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy — PIPAC) [32].

PIPAC осуществляется в ходе лапароскопии в операционной с ламинарным потоком воздуха. На первом этапе процедуры накладывают нормотермический карбоксиперитонеум с давлением 12 мм рт. ст. Цитотоксический раствор (около 10–20% от обычной системной дозы) распыляют с помощью микронасоса в брюшную полость и выдерживают в течение 30 мин. Затем аэрозоль удаляется через закрытую систему всасывания. Применение в виде аэрозоля позволяет относительно равномерно распределить вещество. Повышенное давление (12 мм рт. ст.) обеспечивает более глубокое проникновение в ткани [33]. PIPAC можно проводить изолированно либо после системного введения фторурацила. В литературе описана схема из 2 препаратов, используемых при РЖ с перитонеальными метастазами — цисплатина в сочетании с доксорубицином [16,34].

В частности, в доклиническом исследовании было обнаружено, что опухоли желудка и яичников более чувствительны к цисплатину и доксорубину в условиях PIPAC [34]. Три цикла PIPAC назначаются с интервалом в 6–8 недель, при этом можно увеличивать количество циклов, если есть необходимость. Сопутствующее системное лечение возможно с большинством используемых схем, включая FOLFOX, FOLFIRI, FLOT и EOX [35].

Исследования показали, что при аэрозольном введении в условиях карбоксиперитонеума химиотерапевтический препарат лучше доставляется к тканям, нежели при обычном внутриволостном введении, так как происходит его более равномерное распределение, а также более глубокое его проникновение непосредственно в опухолевые ткани [36]. При PIPAC используют низкие дозы цисплатина и доксорубина (10% от дозы используемой при HIPEC), что позволяет снизить системную токсичность процедуры [37,38].

Таким образом, PIPAC обладает следующими преимуществами: 1) равномерное распределение и глубокое проникновение химиопрепарата; 2) аэрозоль хорошо проникает в ткани, за счет этого дозировка химиотерапевтического препарата минимальна; 3) низкий риск развития побочных эффектов из-за наличия гематоперитонеального барьера (поскольку системная ХТ плохо проникает из крови в мезотелий, то и химиопрепараты из брюшины будут плохо проникать в кровь); 4) процедуру можно проводить одновременно с системной ХТ; 5) в виду того, что аэрозоль фильтруется и удаляется через закрытую систему отвода воздуха, риск ингаляционного отравления цитостатическими препаратами минимален [39–42].

Основной сложностью при проведении PIPAC, как ни странно, является возможность адекватного доступа в брюшную полость, для создания карбоксиперитонеума. В 17% наблюдений процедуру приходится прекращать, поскольку брюшная полость недоступна из-за обширных спаек и/или крупных опухолевых обра-

Собственные исследования

зований. При повторных хирургических вмешательствах число наблюдений, когда невозможно выполнить лапароскопию, достигает 35% [41–43].

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ: HIPEC ПРОТИВ PIPAC

Распределение лекарственного вещества. В 2020 году в International Journal of Hyperthermia было опубликовано исследование, целью которого было изучить, при каком методе происходит лучшее перитонеальное распределение цисплатина у свиней: HIPEC с цисплатином (70 мг/м²) при 43°C в течение 60 минут или PIPAC с цисплатином (7,5 мг/м²) в течение 30 минут. В дозах, используемых в клинической практике, HIPEC гарантировал более высокий перитонеальный уровень поглощения цисплатина, чем PIPAC, что в целом логично, учитывая дозировки, используемые при использовании HIPEC. В обоих случаях пространственное распределение препарата было неоднородным, с «горячими точками», близкими от места начала введения. Тем не менее, учитывая соотношение дозировок цисплатина, PIPAC показал себя более выгодным методом конкретно при распределении химиотерапевтических препаратов и затрат на лечение [44].

В работе 2019 года, проведенной на свинных моделях, также при сравнении тех же двух методик, но уже с оксалиплатином, было показано, что гомогенность перераспределения лекарственного средства (определяемая путем сравнения концентрации оксалиплатина в париетальной и висцеральной брюшине) была лучше после PIPAC (соотношение 11,5), чем после HIPEC (соотношение 17,6) [45].

Качество жизни. Систематический обзор и мета-анализ 2022 года, в котором сравнивали качество жизни пациентов после проведения PIPAC и CRS-HIPEC при раке желудка и яичников, показал, что PIPAC лучше переносится и обеспечивает лучшее снижение симптомов, имеет минимальные побочные эффекты (редко кишечная непроходимость, абдоминальная боль), поэтому является хорошим вариантом при оказании паллиативной помощи [46].

В другой статье немецкие коллеги также проанализировали качество жизни таких больных и пришли к выводу, что пациентам, прошедшим хотя бы 2 цикла PIPAC, стало лучше с точки зрения контроля симптомов жалоб, связанных с канцероматозом брюшины (63,3% отсутствие боли, 60% контроль асцита, 45,5% улучшение желудочно-кишечных симптомов). У 64,5% пациентов удалось снизить ИПК в среднем на 4 балла, что позволило сделать вывод о возможности PIPAC в качестве неoadъювантной ХТ [41].

Клинический эффект. В 2019 году был проведен систематический обзор, опубликованный в журнале Lancet. Клинический ответ на PIPAC для больных РЖ с перитонеальными метастазами составлял от 50% до 91%, медиана выживаемости 8,4–15,4 месяцев [34]. Значительным минусом PIPAC, по мнению авторов, является то, что этот метод не предназначен для элиминации свободных опухолевых клеток: из-за отсутствия резекционного этапа операции

всегда присутствуют макроскопически видимые опухолевые образования разных размеров [39]. В этой связи было высказано предположение, что PIPAC можно использовать в качестве неoadъювантного лечения в тех случаях, когда у пациентов высокий ИПК и нельзя выполнить циторедуктивную операцию в сочетании с HIPEC. Girshally и соавт. провели ретроспективное исследование, которое показало возможность неoadъювантной PIPAC и ЦРХ + HIPEC. В нем участвовали 406 пациентов с различными первичными опухолями и обширным канцероматозом брюшины, которые не рассматривались в качестве кандидатов для HIPEC. Из них 21 пациенту была назначена ЦРХ и HIPEC. У 12 больных был низкий ИПК, а у оставшихся 9 пациентов средний ИПК был 14,3, поэтому авторы решили провести повторную PIPAC (3,5 ± 0,9 циклов). Была продемонстрирована значительная регрессия заболевания в среднем после 3,5 циклов PIPAC, и в конечном итоге больные смогли пройти ЦРХ с HIPEC [47].

Авторы пришли к заключению, что у некоторых пациентов после 4 циклов PIPAC, для завершения которых требуется 5–6 месяцев, диффузные перитонеальные метастазы могут трансформироваться в локализованное заболевание. Такая находка также наблюдалась и в исследовании Alyami и соавт., в котором 6 из 42 пациентов с исходно нерезектабельным заболеванием (средний ИПК 13) прошли 3 цикла PIPAC с понижением ИПК до 3 и успешно прошли CRS + HIPEC [48]. С появлением PIPAC даже пациенты с диффузным поражением брюшины могут стать подходящими для R0-резекции, если отмечается хороший ответ на PIPAC, чередующийся с системной химиотерапией [49–50].

Таким образом, пациенты, которым невозможно выполнить резекцию R0/1 ни до, ни после какой-либо формы неoadъювантного лечения, могут быть рассмотрены как кандидаты для проведения PIPAC.

Профилактика и паллиативное лечение. У многих пациентов с РЖ и нерезектабельными ПМ может развиться злокачественный асцит с такими симптомами как боль в животе, одышка, быстрая утомляемость. Поэтому лапароскопическая HIPEC может являться для них одним из вариантов лечения. Facchiano и соавт. в 2012 году опубликовали систематический обзор, в котором было рассмотрено 8 исследований. Среди них показания к паллиативной лапароскопической HIPEC имелись у 76 пациентов из 183. Они сообщили о 95% успехе в контроле асцита с частотой 7% малых (Clavien-Dindo < 3) осложнений, которые не потребовали дополнительного хирургического вмешательства на фоне полного отсутствия тяжелых осложнений: раневые инфекции, подавление функции красного костного мозга I–II степени, замедленное опорожнение желудка, транзиторная гипонатриемия, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тонкокишечная непроходимость и обезвоживание [51].

Alyami и соавт. провели ретроспективный анализ проспективной базы данных больных нерезектабельным РЖ с ПМ, которым выполняли PIPAC: лечение цисплати-

Собственные исследования

ном 7,5 мг/м² и доксорубицином 1,5 мг/м² проводили в течение 30 минут с интервалом в 6 недель. Первичными конечными точками исследования были общая выживаемость и послеоперационные нежелательные явления. Исследователи провели 163 сеанса PIPAC 42 больным. Перстневидно-клеточный рак наблюдали у 33 (78,6%) пациентов. Всем больным системную химиотерапию чередовали с PIPAC. Два пациента (4,7%) умерли в течение 30 дней после PIPAC. Общая выживаемость составила 19,1 месяца. Шесть (14,3%) пациентов стали операбельными в процессе лечения и перенесли операцию в виде CRS и HIPEC. Авторы пришли к выводам, что PIPAC с низкими дозами цисплатина и доксорубицина безопасна и осуществима в сочетании с системной ХТ ПМ РЖ, а данные о выживаемости обнадеживают и оправдывают дальнейшие клинические исследования метода [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перитонеальные метастазы — это осложнение РЖ, наличие которых исключает возможность первичного хирургического лечения. Поэтому разработка и внедрение новых, а также совершенствование уже существующих методов воздействия на ПМ является очень важной и актуальной задачей. ЦРХ + HIPEC и PIPAC — два относительно

новых и передовых метода, каждый из которых обладает относительными преимуществами и недостатками. Тем не менее, в настоящее время основным методом лечения больных с перитонеальным кацероматозом остается системная химиотерапия. Мы постарались собрать и проанализировать наиболее современные данные по применению обеих методик. Среди онкологов и их пациентов очень высоки ожидания от применения PIPAC, особенно от его использования в качестве неoadъювантного лечения. Однако, учитывая высокую стоимость, нельзя однозначно сказать, что PIPAC лучше, чем лапароскопический вариант HIPEC. Изучив публикации, посвященные результатам применения двух методик, а также данные по их сравнению, мы пришли к выводу, что на сегодня оптимальным решением является сочетание обоих методов. Так, наилучшие результаты были достигнуты при использовании PIPAC в качестве предоперационной химиотерапии, с последующим проведением ЦРХ в сочетании с HIPEC. Обе процедуры являются перспективными и требуют дальнейшего изучения с проведением многоцентровых рандомизированных проспективных исследований для оценки их истинного потенциала в лечении больных РЖ с ПМ.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей В. Осминин, к. м. н., врач-онколог, доцент кафедры факультетской хирургии № 1, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Федор П. Ветшев, д. м. н., врач-онколог, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ «ВО Первый МГУМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Леон М. Пхакадзе, студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГУМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Галимат А. Раджабова, студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ «ВО Первый МГУМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Амина И. Салпагарова, студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ «ВО Первый МГУМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-45

For citation: S. V. Osminin, F. P. Vetshev, L. M. Phakadze, G. A. Radzhabova, A. I. Salpagarova. HIPEC and PIPAC for gastric cancer: technique and comparison of efficacy. Literature review. Malignant Tumors. 2023 ; 13 (4) : 37–45 (In Russ.).

HIPEC AND PIPAC FOR GASTRIC CANCER: TECHNIQUE AND COMPARISON OF EFFICACY. LITERATURE REVIEW

S. V. Osminin, F. P. Vetshev, L. M. Phakadze, G. A. Radzhabova, A. I. Salpagarova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Собственные исследования

Background: According to the World Health Organization (WHO) data, gastric cancer (GC) was the 5th most common cancer and the 4th leading cause of cancer death worldwide in 2020. Peritoneal metastases (PM) are associated with a poor prognosis and detected in 30% of patients with locally advanced GC; the median overall survival in patients with PM is 3–6 months without any treatment and 6–12 months with the use of systemic chemotherapy. Delivery of appropriate chemotherapeutic drugs directly into the abdominal cavity increases the effectiveness of treatment without severe systemic side effects. Today, various forms of intra-abdominal chemotherapy of PM are used in the world.

Aim: To evaluate the efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and aerosol intraperitoneal pressure chemotherapy (PIPAC) in the treatment of GC PM.

Purposes: To review current domestic and foreign publications on HIPEC and PIPAC, to compare their efficacy.

Materials and methods: Articles in PubMed, Scopus, Web of Science databases were studied and analyzed for the key queries: “stomach cancer”, “carcinomatosis”, “peritoneal metastases”, “HIPEC”, “PIPAC”.

Conclusions: The best results were achieved when using PIPAC as preoperative chemotherapy, followed by cytoreductive surgery in combination with HIPEC. Both procedures are promising and require further study with multicenter randomized prospective trials to assess their therapeutic potential.

Keywords: gastric cancer, carcinomatosis, peritoneal metastases, HIPEC, PIPAC

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey V. Osminin, MD, PhD, Oncologist, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Fedor P. Vetshev, MD, PhD, DSc, Oncologist, Head of the Department of Faculty Surgery No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Leon M. Phakadze, Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Galimat A. Radzhabova, Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Amina I. Salpagarova, Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality Worldwide for 36 cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 ; 71 (3) : 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Li Y, Feng A, Zheng S, Chen C, Lyu J. Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis. *Cancer Control.* 2022 Jan-Dec ; 29 : 10732748221099227. doi: 10.1177/10732748221099227. PMID : 35499497.
3. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res* 1996 ; 82 : 53–63. CROSSREF. doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_4.
4. Yonemura, Y., Canbay, E., Li, Y., Cocolini, F., Glehen, O., Sugarbaker, P. H., ... Mahtem, H. (2016). A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 42 (8), 1123–1131. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.016.
5. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000 ; 88 : 358–363. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88 : 2 < 358 :: aid-cnrcr16 > 3.0. co ; 2-o.
6. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989 ; 63 : 364–367. doi: 10.1002 / 1097-0142 (19890115) 63 : 2 < 364 :: aid-cnrcr2820630228 > 3.0. co ; 2-v.
7. Shirao K, Boku N, Yamada Y, Yamaguchi K, Doi T, Goto M, et al. Randomized Phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *Jpn J ClinOncol* 2013 ; 43 : 972–980. doi: 10.1093/jjco/hyt114.
8. Oh SY, Kwon HC, Lee S, Lee DM, Yoo HS, Kim SH, et al. A Phase II study of oxaliplatin with low-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFOX-4) for gastric cancer patients with malignant ascites. *Jpn J ClinOncol* 2007 ; 37 : 930–935. doi: 10.1093/jjco/hym131. PMID : 18211984.

9. Yamao, T. ; Shimada, Y. ; Shirao, K. ; Ohtsu, A. ; Ikeda, N. ; Hyodo, I. ; Saito, H. ; Iwase, H. ; Tamura, T. ; Yamamoto, S. ; et al. Phase II Study of Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil Chemotherapy against Peritoneally Disseminated Gastric Cancer with Malignant Ascites: A Report from the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 Trial. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2004, 34, 316–322. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].
10. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978 ; 62 : 1–11.
11. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 1988 ; 61 (2) : 232e7. doi: 10.1002/1097-0142(19880115)61:2<232::aid-cnrcr2820610205>3.0.co;2-u.
12. Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 21 ; 22 (3) : 1114–30. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1114. PMID : 26811651 ; PMCID : PMC4716024.
13. Wu Y, Zheng X, Sun C, Wang S, Ding S, Wu M, Zhang J, Wang B, Xue L, Yang L, Tian Y, Xie Y. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer based on laboratory tests is safe: a single Chinese center analysis. *BMC Surg.* 2022 Sep 18 ; 22 (1) : 342. doi: 10.1186/s12893-022-01795-6. PMID : 36115993 ; PMCID : PMC9482732.
14. Prabhu A, Mishra D, Brandl A and Yonemura Y (2022) Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis—A Comprehensive Review of Current Intraperitoneal Treatment Modalities. *Front. Oncol.* 12 : 864647. doi: 10.3389/fonc.2022.864647.
15. Filis P, Kanellopoulou A, Gogadis A, Filis N, Kamposioras K, Kapoulitsa F, Mauri D. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for management of gastrointestinal and biliary tract malignancies: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Gastroenterol.* 2023 Jan-Feb ; 36 (1) : 87–96. doi: 10.20524/aog.2023.0758. Epub 2022 Nov 15. PMID : 36593815 ; PMCID : PMC9756031.
16. Sun BJ, Lee B. Review of Regional Therapies for Gastric Cancer with Peritoneal Metastases. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 23 ; 14 (3) : 570. doi: 10.3390/cancers14030570. PMID : 35158837 ; PMCID : PMC8833629.
17. Gronau F, Feldbruegge L, Oberwittler F, Gonzalez-Moreno S, Villeneuve L, Eveno C, Glehen O, Kusamura S, Rau B. HIPEC in Peritoneal Metastasis of Gastric Origin: A Systematic Review of Regimens and Techniques. *J Clin Med.* 2022 Mar 7 ; 11 (5) : 1456. doi: 10.3390/jcm11051456. PMID : 35268546 ; PMCID : PMC8911234.
18. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol.* 2010 Feb 15 ; 2 (2) : 68–75. doi: 10.4251/wjgo.v2.i2.68. PMID : 21160924 ; PMCID : PMC2999165.
19. Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, Pavlakou A, Vaxevanidou A, Datsis A, Efsthathiou E, Spiliotis J. Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol.* 2015 ; 2015 : 610597. doi: 10.1155/2015/610597. Epub 2015 Feb 15. PMID : 25785194 ; PMCID : PMC4345051.
20. Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 21 ; 22 (3) : 1114–30. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1114. PMID : 26811651 ; PMCID : PMC4716024.
21. Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, Chen X, Xu Y, Liang J, Xu H. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2012 ; 12 : 526. doi: 10.1186/1471-2407-12-526.
22. Mi DH, Li Z, Yang KH, Cao N, Lethaby A, Tian JH, Santesso N, Ma B, Chen YL, Liu YL. 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 : 156–167. doi: 10.3109/02656736.2013.768359.
23. Markovich V. A., Tuzikov S. A., Rodionov E. O., Popova N. O., Tsyganov M. M., Miller S. V., Podolko D. V., Tsydenova I. A., Ibragimova M. K., Litviakov N. V. Combined modality treatment of patients with stage IV gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2023 ; 22 (1) : 24–34. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34.
24. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.106. PMID : 26941981 ; PMCID : PMC4754315.
25. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jun ; 18 (6) : 1575–81. doi: 10.1245/s10434-011-1631-5. Epub 2011 Mar 23. PMID : 21431408 ; PMCID : PMC3087875.
26. Prabhu A, Mishra D, Brandl A and Yonemura Y (2022) Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis—A Comprehensive Review of Current Intraperitoneal Treatment Modalities. *Front. Oncol.* 12 : 864647. doi: 10.3389/fonc.2022.864647.
27. Bonnot P-E, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, 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) : 2028–40. doi: 10.1200/jco.18.01688.

Собственные исследования

28. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010 ; 17 : 2370–7. doi: 10.1245/s10434-010-1039-7.
29. Chia CS, You B, Decullier E, et al. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol* 2016 ; 23 : 1971–9. doi: 10.1245/s10434-015-5081-3. Epub 2016 Jan 11. PMID : 26753751.
30. Garg, P. K. ; Jara, M. ; Alberto, M. ; Rau, B. The role of Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy in the management of gastric cancer: A systematic review. *Pleura Peritoneum*, 2019. doi: 10.1515/pp-2018-0127.
31. Van Cutsem, E. ; Cervantes, A. ; Adam, R. ; Sobrero, A. ; Van Krieken, J. H. ; Aderka, D. ; Aranda Aguilar, E. ; Bardelli, A. ; Benson, A. ; Bodoky, G. ; et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.*, 2016. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
32. M. Hubner, F. Grass, H. Teixeira-Farinha, B. Pache, P. Mathevet, N. Demartines. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy- Practical aspects. *European Journal of Surgery Oncology*, 2017. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.019. Epub 2017 Apr 8. PMID : 28431896.
33. Solass, W. ; Kerb, R. ; Mürdter, T. ; Giger-Pabst, U. ; Strumberg, D. ; Tempfer, C. ; Zieren, J. ; Schwab, M. ; Reymond, M. A. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: First evidence for efficacy. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. doi: 10.1245/s10434-013-3213-1.
34. De Simone, M. ; Vaira, M. ; Argenziano, M. ; Berchialla, P. ; Pisacane, A. ; Cinquegrana, A. ; Cavalli, R. ; Borsano, A. ; Robella, M. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicines*, 2020. doi : 10.3390 / biomedicines8050102.
35. Alyami, Mohammad & Bonnot, Pierre-Emmanuel & Mercier, Frederic & Laplace, Nathalie & Villeneuve, Laurent & Passot, Guillaume & Bakrin, Naoual & Kepenekian, Vahan & Glehen, Olivier. (2020). Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 47. 10.1016 / j. ejso. 2020.05.021.
36. Solass, W. ; Kerb, R. ; Mürdter, T. ; Giger-Pabst, U. ; Strumberg, D. ; Tempfer, C. ; Zieren, J. ; Schwab, M. ; Reymond, M. A. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: First evidence for efficacy. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. doi:10.1245/s10434-013-3213-1.
37. Reymond MA, Solass W. PIPAC: Pressurized Intraperitoneal aerosol chemotherapy — cancer under pressure. *Walter de Gruyter GmbH & Co KG* ; 2014. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2995-9>.
38. Khomyakov V. M., Ryabov A. B., Kolobaev I. V., Bolotina L. V., Utkina A. B., Sobolev D. D., Kuznetsova O. S., Kaprin A. D. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy combined with system chemotherapy – a new approach to treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2020 ; 19 (4) : 49–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-49-58.
39. Solass, W. ; Kerb, R. ; Mürdter, T. ; Giger-Pabst, U. ; Strumberg, D. ; Tempfer, C. ; Zieren, J. ; Schwab, M. ; Reymond, M. A. Intraperitoneal Chemotherapy of Peritoneal Carcinomatosis Using Pressurized Aerosol as an Alternative to Liquid Solution: First Evidence for Efficacy. *Ann Surg Oncol* (2014) 21 : 553–559, doi:10.1245/s10434-013-3213-1.
40. Weinreich, J. ; Struller, F. ; Sautkin, I. ; Giushvili, S. ; Reymond, M. ; Konigsrainer, A. ; Schott, T. Chemosensitivity of various peritoneal cancer cell lines to HIPEC and PIPAC: Comparison of an experimental duplex drug to standard drug regimens in vitro. *Investig. New Drugs* 2018. doi: 10.1007/s10637-018-0641-6.
41. Leebmann, H., & Piso, P. (2018). PIPAC und HIPEC – konkurrierende oder ergänzende Therapieverfahren bei peritonealen Metastasen. *Der Chirurg*. doi: 10.1007/s00104-018-0666-6.
42. Oyais, A., Solass, W., Zieren, J., Reymond, M., & Giger-Pabst, U. (2014). Arbeitssicherheitsaspekte der intraperitonealen Druck-Aerosol-Chemotherapie (PIPAC): Bestätigung der Unbedenklichkeit. *Zentralblatt Für Chirurgie - Zeitschrift Für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- Und Gefäßchirurgie*, 141 (04), 421–424. doi: 10.1055/s-0033-1350909.
43. Hübner, M., Teixeira Farinha, H., Grass, F., Wolfer, A., Mathevet, P., Hahnloser, D., & Demartines, N. (2017). Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, 1–7. doi: 10.1155/2017/6852749.
44. Axel Davigo, Guillaume Passot, Olivia Vassal, Muriel Bost, Clément Tavernier, Evelyne Decullier, Naoual Bakrin, Mohammad Alyami, Jeanne-Marie Bonnet, Vanessa Louzier, Christian Paquet, Bernard Allaouchiche, Olivier Glehen & Vahan Kepenekian (2020) PIPAC versus HIPEC: cisplatin spatial distribution and diffusion in a swine model, *International Journal of Hyperthermia*, 37 : 1, 144–150, DOI: 10.1080/02656736.2019.1704891.
45. Urs Giger-Pabst, MD, Petru Bucur, MD, PhD, Sébastien Roger, PhD, Thomas Albert Falkenstein, MD, Nicolas Tabchouri, MD, Alain Le Pape, PhD, Stéphanie Lerondel, PhD, Cedric Demtroder, MD, Ephrem Salame, MD, PhD, and Mehdi Ouaiissi, MD, PhD. Comparison of Tissue and Blood Concentrations of Oxaliplatin Administered by Different Modalities of Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2019 doi:10.1245/s10434-019-07695-z.

46. Li, Zhenyue, Wong, Louis Choon Kit, Sultana, Rehena, Lim, Hui Jun, Tan, Joey Wee-Shan, Tan, QiuXuan, Wong, Jolene Si Min, Chia, ClaramaeShulyn and Ong, Chin-Ann Johnny. "A systematic review on quality of life (QoL) of patients with peritoneal metastasis (PM) who underwent pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) " *Pleura and Peritoneum*, vol. 7, no. 2, 2022, pp. 39–49. <https://doi.org/10.1515/pp-2021-0154>.
47. Girshally, R. ; Demtröder, C. ; Albayrak, N. ; Zieren, J. ; Tempfer, C. ; Reymond, M. A. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J. Surg. Oncol.* 2016, 14, 253.
- 48.. Alyami, M. ; Bonnor, P. E. ; Mercier, F. ; Laplace, N. ; Villeneuve, L. ; Passot, G. ; Bakrin, N. ; Kepenekian, V. ; Glehen, O. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* 2020, 47, 123–127.
49. Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, Laplace N, Villeneuve L, Passot G, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Unresectable Peritoneal Metastasis From Gastric Cancer. *Eur J Surg Oncol* (2021) 47 (1) : 123–7. doi: 10.1016/j.ejso.2020.05.021.
50. Bonnot PE, Rabel T, Lintis A, Laplace N, Bakrin N, Kepenekian V, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) Associated to Systemic Chemotherapy for Gastric Cancer With Diffuse Peritoneal Metastases in a Palliative Setting. *J Clin Oncol* (2020) 38, Issue 15 suppl. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl. e16538.
51. Facchiano, E., Risio, D., Kianmanesh, R., & Msika, S. (2012). Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Indications, Aims, and Results: A Systematic Review of the Literature. *Annals of Surgical Oncology*, 19 (9), 2946–2950. doi: 10.1245/s10434-012-2360-0.