

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-025>

Повторная лапароскопия у больных операбельным раком желудка IB–III стадии после предоперационной химиотерапии

И.Г. Авдюхин, А.Е. Калинин, О.А. Егенов, М.Г. Абгарян, Т.А. Титова, И.С. Стилиди

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Алексей Евгеньевич Калинин main2001@inbox.ru

Введение: На сегодняшний день в мире нет рекомендаций к выполнению повторной диагностической лапароскопии (с цитологическим исследованием или без него) после предоперационных курсов химиотерапии у больных операбельным раком желудка.

Цель: Определить группу больных операбельным раком желудка IB–III стадии, у которых целесообразно рассмотрение вопроса о выполнении повторной лапароскопии после проведения предоперационных курсов химиотерапии перед планированием радикального хирургического вмешательства.

Материалы и методы: В анализ включены данные 449 больных раком желудка IB–III стадии; 52 пациентам после проведения 4 курсов химиотерапии повторно выполнена диагностическая лапароскопия с забором смывов с брюшины.

Результаты: Согласно результатам многофакторного анализа, отрицательная динамика по данным КТ и ЭГДС или КТ ($p < 0,031$), субтотальное поражение желудка ($p < 0,014$), диффузный тип по Lauren ($p < 0,026$) были значимыми прогностическими факторами прогрессирования после предоперационных курсов химиотерапии. Интервал после неoadъювантной терапии более 8 недель не продемонстрировал статистической значимости.

Выводы: Повторная диагностическая лапароскопия после предоперационной химиотерапии является безопасной процедурой и может быть рассмотрена для пациентов с отрицательной динамикой (в пределах стабилизации, локорегионарного прогрессирования по критериям RECIST 1.1), субтотальным поражением желудка и диффузным типом опухоли по Lauren.

Ключевые слова: рак желудка, диагностическая лапароскопия, повторная лапароскопия, периоперационная химиотерапия, операбельный рак желудка

Для цитирования: Авдюхин И.Г., Калинин А.Е., Егенов О.А. и соавт. Повторная лапароскопия у больных операбельным раком желудка IB–III стадии после предоперационной химиотерапии. Злокачественные опухоли 2024;14(3):25–30. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-025>

Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric or gastroesophageal cancer after neoadjuvant therapy

I. G. Avdyukhin, A. E. Kalinin, O. A. Egenov, M. G. Abgaryan, T. A. Titova, I. S. Stilidi

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Aleksei Evgenovich Kalinin main2001@inbox.ru

Background: Nowadays there are no international recommendations regarding the necessity of repeated diagnostic laparoscopy (with cytological examination or without it) after preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer

Purpose: To determine the indications for the repeated laparoscopic surgery in gastric or gastroesophageal cancer patients

Materials and methods: The information on 449 IB–III stage gastric cancer patients was analyzed. After 4 cycles of chemotherapy 52 patients underwent diagnostic laparoscopy with peritoneal fluid cytology testing.

Results: The multifactorial analysis showed that tumor progression detected on CT scans and gastroscopy, sub-total gastric involvement ($p < 0,014$), and diffuse Lauren type ($p < 0,026$) were statistically significant negative prognostic factors after preoperative chemotherapy. The 8 weeks interval after neoadjuvant chemotherapy wasn't significant.

Results: The repeat staging laparoscopy after neoadjuvant chemotherapy is safe and may be considered for a certain category of patients.

Keywords: gastric cancer, diagnostic laparoscopy, repeat staging laparoscopy, preoperative chemotherapy, resectable gastric cancer

For citation: Avdyukhin I.G., Kalinin A.E., Egenov O.A., et al. Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric or gastroesophageal cancer after neoadjuvant therapy. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2024;14(3):25–30 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-025>

ВВЕДЕНИЕ

Диагностическая лапароскопия — неотъемлемый этап обследования больных операбельным раком желудка [1–6]. В клинических рекомендациях АОР, а также руководствах ESMO и NCCN предлагается выполнение первичной диагностической лапароскопии с обязательным забором смывов с брюшины для цитологического исследования до начала лечения с целью определения распространенности заболевания всем больным операбельным раком желудка, начиная с cT2N0–3 или T1N1–3. При этом нет рекомендаций относительно целесообразности повторной лапароскопии (с цитологическим исследованием или без него) после предоперационных курсов химиотерапии [7–10].

В данной работе представлены результаты релапароскопии после неoadъювантного лечения у больных раком желудка IB–III стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ включены 449 пациентов из проспективной базы данных больных операбельным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода II–III типов [10], которым проводилось комбинированное лечение с 2019 по 2023 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Первичное обследование всех больных включало: КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с двойным контрастированием или ПЭТ–КТ, гастроскопию с эндосонографией и биопсией опухоли, диагностическую лапароскопию с цитологическим исследованием смывов с брюшины перед началом лечения. Метастатический характер лимфатических узлов оценивался по данным КТ (критерии ESMO) [7] и эндосонографии (округлая или неправильная форма, наличие зоны некроза, гипоехогенность с нарушением структуры центральной части лимфоузла, асимметричность или усиленный фрагментированный кровоток в лимфоузле) [7,11].

После завершения обследования больным операбельным раком желудка cT2–4N0–3 или cT1–4N+ проводили 4 курса химиотерапии по схеме FLOT, mFOLFIRINOX, а в случае наличия выраженной сопутствующей патологии — mFOLFOX6, далее пациенты повторно проходили обследование (ЭГДС + эндоУЗИ, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с двойным контрастированием).

Повторную лапароскопию всегда сопровождали забором смывов с брюшины и выполняли отдельно от основного оперативного вмешательства.

Показания для релапароскопии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина:

1. Отрицательная динамика в пределах стабилизации или прогрессирование по критериям RECIST1.1, локорегионарное прогрессирование по данным КТ и/или ЭГДС;
2. Интервал после неoadъювантной терапии более 8 недель.

Каждый клинический случай обсуждался на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-онколога, химиотерапевта, радиотерапевта, рентгенолога.

Исследование смывов с брюшины проводилось светоптическим методом, в сомнительных же случаях, когда выявляли клетки, подозрительные на опухолевые, использовали иммуноцитохимический метод (маркеры: cytokeratinPa, CEA, Cdx2, CK7, CK20).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ выполнен с использованием программной среды IBM SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 449 пациентов, получивших предоперационную химиотерапию, 52/449 (12%) больным (табл. 1) выполнена повторная лапароскопия при наличии отрицательной динамики или временном интервале, превышающем 8 недель после завершения блока предоперационного лечения. В группе повторной лапароскопии диссеминация опухолевого процесса обнаружена у 7/52 (13%) пациентов (метастазы на брюшине — у 4 (7,7%), cyt+ — у 3 (5,3%), в группе без повторной лапароскопии — у 8/441 (2%) больных выявлены метастазы по брюшине (рис. 1).

Из 15 больных с подтвержденным прогрессированием трое (20%) имели MSI-H статус опухоли (двое больных в группе эксплоративной лапаротомии, один пациент в группе повторной лапароскопии).

Среди больных с длительным интервалом между завершением химиотерапии и операцией только у 1 (4%) пациента обнаружены метастазы на брюшине. Медиана интервала до операции составила 90 дней.

Среди больных с отрицательной динамикой в пределах стабилизации, метастазы на брюшине выявлены у 4 (17%)

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients

Пациенты	Всего		Повторная лапароскопия		Эксплоративная лапаротомия	
	n = 449	%	n = 52	%	n = 8	%
Возраст						
<60 лет	186	41	22	42	6	75
60-70	208	46	22	42	1	12.5
>70 лет	55	13	8	16	1	12.5
Пол						
Муж.	270	60	29	56	5	62.5
Жен.	179	40	23	44	3	37.5
Локализация опухоли						
КЭП II тип	34	8	8	15	0	0
КЭП III тип	50	11	5	10	0	0
Желудок (один отдел)	247	55	21	40	2	25
Субтотальное поражение	118	26	18	35	6	75
Индекс cT						
T1	5	1	0	0	0	0
T2	79	18	7	12	0	0
T3	185	41	15	30	3	37.5
T4	180	40	30	58	5	62.5
Индекс cN						
N0	100	22	8	15	1	12.5
N1-3	349	78	44	85	7	87.5
Тип по Lauren						
Кишечный	214	48	27	52	2	25
Диффузный	143	32	14	27	5	62.5
Смешанный	60	13	7	12	1	12.5
Неопределенный	32	7	4	9	0	0
Степень дифференцировки						
Low grade	175	39	23	44	2	25
High grade	274	61	29	56	6	75
Наличие перстневидных клеток						
Нет	303	67	38	73	2	25
Есть	146	33	14	27	6	75
Режим химиотерапии						
FLOT	253	56	27	52	2	25
FOLFIRINOX	144	32	12	23	5	62.5
FOLFOX	39	9	9	17	1	12.5
FOLFOX+nivo	4	1	0	0	0	0
XELOX	7	2	2	4	0	0
DCF	2	0.5	2	4	0	0

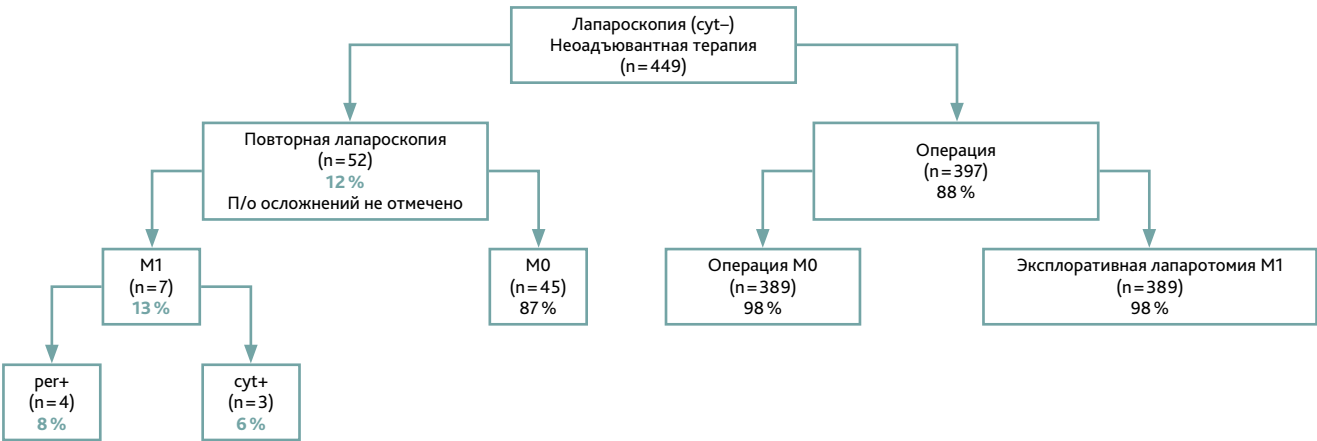


Рисунок 1. Схема исследования

Figure 1. Study design



Рисунок 2. Результаты выполнения повторной лапароскопии в исследуемых группах

Figure 2. Results of repeat laparoscopy in the study groups

пациентов, а при локарегионарном прогрессировании по критериям RECIST 1.1 — у 2 (100%) (рис. 2).

Проведен однофакторный и многофакторный анализ параметров, ассоциированных с риском прогрессирования после предоперационной химиотерапии. Согласно полученным результатам, статистическую достоверность продемонстрировали следующие параметры: отрицательная динамика по данным КТ и ЭГДС или КТ ($p < 0,031$), субтотальное поражение желудка ($p < 0,014$), диффузный тип по Lauren ($p < 0,026$). Интервал после неоадьювантной терапии более 8 недель, как и схема ХТ, не продемонстрировали статистической значимой разницы ($p > 0,768$, рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день четких показаний к выполнению повторной диагностической лапароскопии после проведения предоперационных курсов химиотерапии у больных операбельным раком желудка не обозначено. В ряде клиник повторная диагностическая лапароскопия без забора смывов с брюшины выполняется рутинно перед операцией, в других клиниках не выполняется никогда. Одной из двух крупных работ, посвященных данной тематике, является исследование из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, опубликованное Cardona и соавт. в 2013 году [11]. Цель работы — оценка целесообразности выполнения повторной лапароскопии при операбельном раке желудка после завершения неоадьювантной химиотерапии. В исследовании включено 244 пациента, которым на первом этапе выполнена диагностическая лапароскопия с отрицательными смывами и проведена предоперационная химиотерапия. В 67% случаях проведена повторная лапароскопия. Медиана интервала между завершением химиотерапии

и повторной лапароскопии составила 105 дней. Необходимо отметить, что четких критериев отбора для выполнения повторной лапароскопии не было. Указано, что повторная лапароскопия выполнялась на усмотрение лечащего врача. Частота выявления метастазов по брюшине была одинаковой, как в группе повторной лапароскопии, так и при explorative laparotomy — у 7%. Группы повторной лапароскопии и лапаротомии были сопоставимы по всем клинично-морфологическим параметрам, в основном это больные преимущественно больные с Т3 индексом опухоли, низким уровнем дифференцировки, кишечным и диффузными типами по Lauren. При проведении однофакторного анализа авторы не обнаружили параметров, ассоциированных с прогрессированием после предоперационной химиотерапии. Таким образом, им не удалось определить показания к выполнению повторной лапароскопии после завершения предоперационных курсов лечения.

Другое исследование, посвященное данной проблеме, было опубликовано Cornelius Thiels с соавт. в 2018 году [12]. Эта ретроспективная работа, цель которой заключалась также в оценке целесообразности выполнения повторной лапароскопии после завершения неоадьювантных курсов химиотерапии. В исследование включены 451 пациент после лапароскопии с отрицательными смывами и предоперационной химиотерапии. Следует отметить, что врач также сам определял показания к выполнению повторной лапароскопии. У 12% больных выявлена диссеминация на брюшине, примерно в равной степени при лапароскопии и лапаротомии. Авторами был проведен однофакторный и многофакторный анализ параметров, ассоциированных с риском прогрессирования на фоне предоперационного лечения. При однофакторном анализе женский пол, низкодифференцированная аденокарцинома, linitis plastica и перстневидноклеточный рак были достоверно ассоциированы с риском прогрессирования. В многофакторном

анализе низкодифференцированная аденокарцинома и linitis plastica продемонстрировали свою статистическую значимость. Важно обратить внимание на то, что задержка сроков операции более 8 недель с момента завершения предоперационного лечения не приводила к увеличению частоты выявления диссеминации в рамках анализа.

В НМИЦ онкологии рутинно не выполняется повторная лапароскопия всем больным операбельным раком желудка, так как вероятность выявления метастазов на брюшине и опухолевых клеток в смывах составляет менее 5% [11–12]. Кроме того, рутинное выполнение релапароскопии со срочным цитологическим исследованием смывов с брюшины в день операции приводит к увеличению продолжительности операции на 30–90 минут.

Анализ наших данных и результатов других исследований показал, что релапароскопия после предоперационной химиотерапии может быть выполнена пациентам с отрицательной динамикой (в пределах стабилизации, локорегионарного прогрессирования по критериям RECIST 1.1), субтотальном поражении желудка и при диффузном типе опухоли по Lauren.

В пользу использования данного диагностического метода говорит также его безопасность: у 52 больных, которым выполнена повторная лапароскопия, осложнений не зафиксировано.

Интервал более 8 недель не увеличивал частоту выявления карциноматоза в нашей работе, только у 4% больных в этой группе обнаружена диссеминация по брюшине. Однако для более точного ответа на этот вопрос необходимо проведение дальнейших исследований с большим размером выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторная диагностическая лапароскопия после предоперационной химиотерапии является безопасной процедурой и может быть рекомендована пациентам с отрицательной динамикой (в пределах стабилизации, локорегионарного прогрессирования по критериям RECIST 1.1), при субтотальном поражении желудка и диффузном типе опухоли по Lauren.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jamel S., Markar S.R., Malietzis G., et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018;21(1):10–18. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0749-y>
2. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
3. Ychou M., Boige V., Pignon J.P., et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1715–21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>
4. van Hagen P., Hulshof M.C., van Lanschot J.J., et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>
5. Ronellenfitsch U., Schwarzbach M., Hofheinz R., et al. Preoperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3149–58. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.029>
6. Schuhmacher C., Gretsche S., Lordick F., et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5210–18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.6114>
7. Lordick F., Carneiro F., Cascinu S., et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(10):1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004> 2022
8. Клинические рекомендации. Рак желудка, 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf. Clinical Guidelines. Gastric cancer, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf (In Russ.)
9. NCCN guidelines. Gastric cancer, 2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
10. TNM: Классификация злокачественных опухолей. Под ред. Дж.Д. Брайерли и др.; пер. с англ. и научн. ред. Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. 2-е изд. на русском языке. — М.: Логосфера, 2018. — 344 с.
11. Cardona K., Zhou Q., Gönen M., et al. Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric or gastroesophageal cancer after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(2):548–554. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2598-6>
12. Thiels C.A., Ikoma N., Fournier K., et al. Repeat staging laparoscopy for gastric cancer after preoperative therapy. *J Surg Oncol* 2018;118(1):61–67. <https://doi.org/10.1002/jso.25094>
13. Kwee R.M., Kwee T.C. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2107–2116. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.5224>

ВКЛАД АВТОРОВ

И.Г. Авдюхин, А.Е. Калинин, О.А. Егенов, Т.А. Титова: сбор, анализ и интерпретация данных;

И.Г. Авдюхин, А.Е. Калинин: концепция и дизайн работы, подготовка текста статьи;

М.Г. Абгарян, И.С. Стилиди: редактирование текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

Авдюхин Иван Геннадьевич

<https://orcid.org/0000-0002-3524-1037>

Абгарян Микаэл Грантович

<https://orcid.org/0000-0001-8893-1894>

Калинин Алексей Евгеньевич

<https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>

Егенов Омар Алиевич

<https://orcid.org/0000-0002-8681-7905>

Титова Татьяна Александровна

<https://orcid.org/0000-0002-5039-6360>

Стилиди Иван Сократович

<https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 29.03.2024,
прошла рецензирование 16.05.2024,
принята в печать 10.07.2024

AUTHORS' CONTRIBUTION

I. G. Avdyukhin, A. E. Kalinin, O. A. Egenov, T. A. Titova: data collection, analysis and interpretation;

I. G. Avdyukhin, A. E. Kalinin: study concept and design, preparation of the text of the article;

M. G. Abgaryan, I. S. Stilidi: editing the article.

ORCID OF AUTHORS

Avdyukhin Ivan Gennadevich

<https://orcid.org/0000-0002-3524-1037>

Abgaryan Mikael Grantovich

<https://orcid.org/0000-0001-8893-1894>

Kalinin Aleksei Evgenovich

<https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>

Egenov Omar Alievich

<https://orcid.org/0000-0002-8681-7905>

Titova Tatyana Aleksandrovna

<https://orcid.org/0000-0002-5039-6360>

Stilidi Ivan Sokratovich

<https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.