



Ключевые слова:

АХД, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия, выживаемость при ВАХД, канцероматоз брюшины, XELOX, оценка безопасности химиотерапии, рак желудка, перитонеальный канцероматоз, химиотерапия под давлением

Keywords:

IACUP, intraperitoneal aerosol chemotherapy, the survival rate at IACUP, peritoneal carcinomatosis, XELOX, the safety assessment of chemotherapy, gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, chemotherapy, pressure

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-3



Для корреспонденции:

Хомяков Владимир Михайлович – к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: vladimirkhom@mail.ru
Статья поступила 13.03.2016, принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Vladimir M. Khomyakov – PhD, head of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia
E-mail: vladimirkhom@mail.ru
The article was received 13.03.2016, accepted for publication 20.06.2016

ВНУТРИБРЮШНАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ (ВАХД) – ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ

Каприн А.Д., Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., Иванов А.В., Уткина А.Б., Черемисов В.В., Колобаев И.В., Чайка А.В., Соболев Д.Д., Королева Л.А.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Резюме

Распространенный перитонеальный канцероматоз при раке желудка, по сути, является терминальной стадией заболевания. Медиана выживаемости больных не превышает 3–6 месяцев. Разработка различных методов внутрибрюшной химиотерапии позволяет улучшить прогноз этого тяжелого контингента больных.

Цель. Оценить эффективность и безопасность внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) у больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом.

Материалы и методы. Лечебный протокол включал в себя лапароскопию или лапаротомию с целью стадирования опухолевого процесса, 3–4 курса системной химиотерапии по схеме XELOX с последующим проведением не менее 3 сеансов внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) с интервалом 6 недель на фоне продолжения химиотерапии. В случае прогрессирования больной исключался из исследования. В настоящее время в исследование включено 27 пациентов с диссеминированным раком желудка, которым выполнено 46 процедур ВАХД. Мужчин было 8, женщин – 19. Средний возраст больных составил 50,6 года.

Результаты. В рамках оценки безопасности проведения ВАХД было зафиксировано 3 случая развития нежелательных явлений. Двое больных (7,4%) отмечали тошноту в течение первых 2 суток после выполнения сеанса ВАХД. У одного больного произошла ятрогенная перфорация диафрагмы во время взятия биопсии брюшины с развитием карбокситорака. Медиана выживаемости составила 11 месяцев. Годичная выживаемость (по Kaplan-Meier) – 50,7%. 14 пациентов живы и продолжают участие в исследовании в течение первого года наблюдения.

Заключение. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) является простым, малоинвазивным и безопасным методом паллиативного лечения больных с распространенным канцероматозом при раке желудка. Разработанный лечебный протокол позволил добиться годичной выживаемости более чем у половины больных.

INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY UNDER PRESSURE (IACUP) – AN INNOVATIVE METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS

Kaprin A.D., Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Bolotina L.V., Ivanov A.V., Utkina A.B., Cheremisov V.V., Kolobaev I.V., Chaika A.V., Sobolev D.D., Koroleva L.A.

P. Hertsen MORI (Moscow, Russia)
3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Widespread peritoneal carcinomatosis in gastric cancer, in fact, is the end-stage of the disease. The survival median of patients is no more than 3–6 months. Development of various methods of intraperitoneal chemotherapy can improve the prognosis of this category of patients.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) in patients with gastric cancer with peritoneal carcinomatosis.

Materials and methods. The treatment Protocol consisted of a laparotomy or laparoscopy for the staging of the tumor process, 3–4 courses of systemic chemotherapy scheme XELOX followed by conducting at least 3 sessions of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) with an interval of 6 weeks on the background of chemotherapy. In the case of progression the patient was excluded from the study. Currently, the study included 27 patients with disseminated gastric cancer who underwent 46 procedures of IACUP. There were 8 men and 19 women. The average age of patients was 50.6 years.

Results. In the framework of the safety assessment of IACUP there were 3 cases of adverse effects. Two patients (7,4%) noted nausea for the first 2 days after running the session of IACUP. In one patient the iatrogenic perforation of the diaphragm during biopsy of the peritoneum with the development of carbonetworks occurred. The survival median was 11 months. One-year survival rate (by Kaplan-Meier) was 50.7%. 14 patients are alive and continue to participate in the study during the first year of observation.

Conclusion. Intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) is a simple, minimally invasive and safe method for the palliative treatment of patients with disseminated carcinomatosis of gastric cancer. We developed the treatment Protocol that allows us to achieve one-year survival of more than half of patients.

Согласно последним статистическим данным России, рак желудка занимает 4-е место в структуре злокачественных новообразований с общей 5-летней выживаемостью около 25% [1, 2]. До 40% больных раком желудка на этапе обследования имеют перитонеальный канцероматоз, при котором показатель общей 5-летней выживаемости снижается до 5% [3–5]. На сегодняшний день перитонеальная диссеминация является одним из наиболее неблагоприятных факторов прогрессирования и рецидивирования злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с медианой выживаемости 3–6 месяцев [6]. Одним из основных методов лечения больных с канцероматозом является системная химиотерапия, однако она позволяет лишь незначительно увеличить медиану выживаемости [7].

Следует отметить, что самостоятельное хирургическое лечение диссеминированных поражений брюшины также малоэффективно, поскольку во время операции происходит диссеминация и реимплантация опухолевых клеток, а выделяемые в ходе мобилизационного этапа факторы роста способствуют последующему прогрессированию. К потенциально эффективному методу лечения больных раком желудка с изолированным канцероматозом брюшины можно отнести комбинированный подход, включающий выполнение циторедуктивной операции в сочетании с гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией. Внутрибрюшное введение химиопрепарата воздействует непосредственно на клетки опухолевой ткани, при этом гематоперитонеальный барьер способствует ограничению резорбции цитостатиков в системный кровоток, что в свою очередь обеспечивает высокую эффективность по сравнению с системной химиотерапией и снижает токсическое воздействие. Данный подход предоставил возможность улучшить результаты медианы выживаемости у данной группы больных от 12,6 до 22,3 месяцев [8]. Применение комбинированного подхода показало высокую эффективность при таких диссеминированных формах злокачественных опухолей, как псевдомиксома брюшины (рак червеобразного отростка), колоректальный рак, рак яичников. Эффективность применения гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиоте-

рапии (ГИВХ) у больных с верифицированным канцероматозом при раке желудка в целом существенно ниже, что обусловлено особенностями метастазирования и отсутствием высокоэффективных цитостатиков [9,10]. Опыт МНИОИ им. П.А. Герцена по использованию ГИВХ у больных раком желудка с ПК продемонстрировал ограниченную эффективность данного метода при распространенном перитонеальном канцероматозе (P3) и перитонеальном раковом индексе (PCI > 12), что вынуждает к поиску новых подходов к лечению данного контингента больных. Одним из инновационных методов паллиативного лечения больных с перитонеальным канцероматозом рака желудка является внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy – PIPAC) [11].

В ноябре 2011 г. в Германии автором метода профессором Марком Рэймондом (Marc André Reymond) проведен первый сеанс внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии. Методика основана на свойствах газов, находящихся под высоким давлением. Для выполнения процедуры применяют низкие дозы цисплатина и доксорубицина (10% от стандартных доз, применяемых для интраперитонеального введения), что определяется меньшим объемом вводимого раствора (200 мл против 2 л и более). Кроме того, данный метод допускает повторение проведения сеансов с целью оценки PCI, морфологической верификации канцероматоза [12]. В исследованиях на животных были показаны преимущества распыления цитостатика в условиях карбоксиперионеума с точки зрения равномерности распределения препарата и глубины его проникновения в ткань брюшины по сравнению с перитонеальным лаважем. Показано, что повышенное внутрибрюшное давление усиливает захват препарата опухолевыми клетками. В опытах *ex vivo* с фрагментами пораженной брюшины человека, использование карбоперитонеума приводило к более равномерному распределению препарата и к более глубокому проникновению в опухолевые узлы, в сравнении с обычной внутрибрюшной химиотерапией (примерно в 200 раз).

Первый опыт клинического применения ВАХД у больных с диссеминированным раком желудка показал обнадеживающие результаты. У 25% больных зафиксирован

полный морфологический ответ, частичный ответ или стабилизация отмечены у 34% [13].

В августе 2013 г. в России проведена первая процедура в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена в соответствии с разработанным научным клиническим протоколом. В данной статье представлен опыт первых 46 процедур у 27 больных с диссеминированным раком желудка.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) у больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом.

Материалы и методы

Лечебный протокол

В соответствии с принятым клиническим протоколом больным раком желудка, на начальном этапе лечения выполняются диагностическая лапароскопия или лапаротомия (если канцероматоз не был выявлен на дооперационном этапе) с оценкой PCI и морфологической верификацией. На первом этапе проводят 4 курса системной химиотерапии по схеме XELOX. Далее проводят 3 сеанса ВАХД с интервалом 6 недель и двумя курсами системной химиотерапии по схеме XELOX между сеансами. В случае прогрессирования опухолевого процесса на фоне проводимого лечения (нарастание PCI, отсутствие лечебного патоморфоза, нарастание специфического асцита, появление отдаленных лимфогенных и гематогенных метастазов, urgentных осложнений) больной выбывает из исследования (рис. 1).

Инструментальное обследование проводили по окончании первых 4 курсов системной химиотерапии, в последующем перед каждым сеансом ВАХД. Обследование включало ЭГДС, КТ грудной и брюшной полости,

онкомаркеры, стандартные лабораторные показатели (ОАК, биохимический анализ крови, ОАМ).

Методика внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением

Процедура осуществляется посредством лапароскопического доступа. В соответствии с принятой методикой, выполняют пункцию брюшной полости в параумбиликальной зоне, с наложением карбоксиперитонеума 12 мм рт. ст. Устанавливают два троакара размером 10 мм (рис. 2).

Проводят тщательную ревизию органов брюшной полости с оценкой индекса перитонеального канцероматоза (PCI) и заполнением специализированной карты, согласно методике, предложенной P. Sugarbaker [14] (рис. 3).

Производят многоточечную биопсию брюшины (не менее 3 анатомических зон) с целью верификации канцероматоза и оценки лечебного патоморфоза. Эвакуируют асцитическую жидкость, объем которой регистрируют в карте (рис. 4).

Подключают форсунку-распылитель к ангиографическому инжектору высокого давления и вводят ее в один из троакаров (рис. 5).

Проверяют герметичность брюшной полости. Начинают подачу растворов химиопрепаратов: цисплатин в дозе 7,5 мг/м² вводится в растворе NaCl 0,9% общим объемом 150 мл; доксорубин в дозе 1,5 мг/м² в растворе NaCl 0,9% общим объемом 50 мл. Введение осуществляют со скоростью 30 мл/мин, максимальное давление 200 psi. Процесс введения препаратов контролируют по видеомонитору. В брюшной полости при прохождении через форсунку растворы преобразуются в аэрозоль, находящийся под давлением (рис. 6).

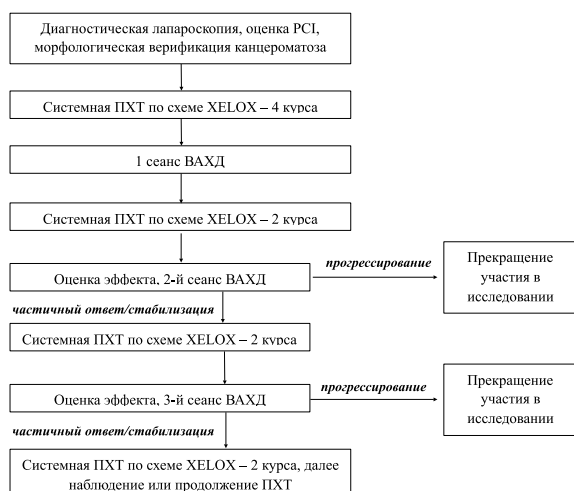


Рисунок 1. Лечебный протокол (схема)

Figure 1. Treatment Protocol (scheme)

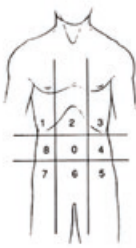


Рисунок 2. Схема установки троакаров

Figure 2. The scheme of installation of trocars

Ф.И.О. _____ № истории _____
Дата операции _____ Диагноз _____

Индекс перитонеального канцероматоза



Зона	Балл	Баллы	Описание
0 Центр		IS0	Нет элементов опухоли
1 Правый купол диафрагмы		IS1	Образования до 5 мм
2 Звездчатый		IS2	Образования до 25 мм
3 Левый купол диафрагмы		IS3	Более 25 мм или сливающиеся
4 Левый латеральный канал			
5 Левая полулобная область			
6 Малый таз			
7 Правая полулобная область			
8 Правый латеральный канал			
9 Проксимальная часть толстой кишки			
10 Дистальная часть толстой кишки			
11 Проксимальная часть подвздошной кишки			
12 Дистальная часть подвздошной кишки			
PCI			



Рисунок 3. Регистрационная карта оценки PCI (по P. Sugarbaker)
Figure 3. Registration card assessment PCI (P. Sugarbaker)



Рисунок 4. Видеореви́зия: а – наличие асцитической жидкости; б – выполнение биопсии
Figure 4. Videorevision: a – the presence of ascites; b – biopsy

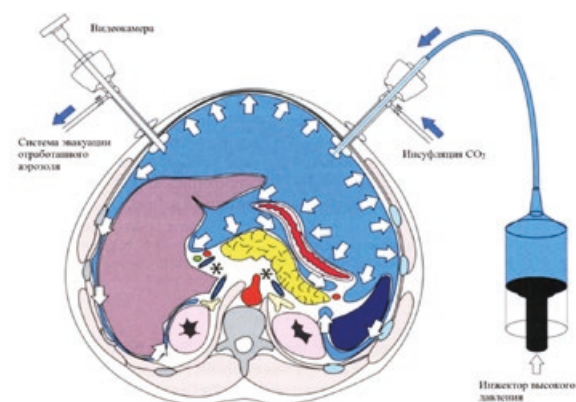


Рисунок 5. Схема проведения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением
(Источник картинки – Marc A. Reymond, Wiebke Solass PIPAC: Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy – Cancer Under Pressure, 2014)
Figure 5. The scheme of the intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure
(Source image – Marc A. Reymond, Wiebke Solass PIPAC: Pressurized Intraperitoneal Aerosol chemotherapy is – Cancer Under Pressure, 2014)

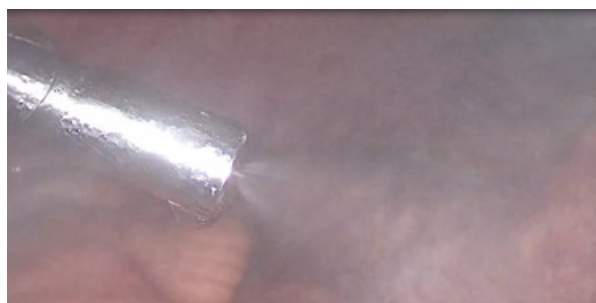


Рисунок 6. Процесс распыления цитостатиков в брюшной полости
Figure 6. The atomization process of cytostatic drugs in the abdominal cavity

Карбоксиперитонеум поддерживается в течение 30 минут при 37 градусах [15]. Процедуру проводят в операционной, оборудованной ламинарной системой вентиляции. По окончании сеанса аэрозоль эвакуируют отсосом в закрытую систему сброса медицинских газов через 2 последовательно установленных микропористых фильтра. Троякары удаляют с ушиванием мест проколов. Дренирование брюшной полости не проводят.

Оценка эффективности и безопасности

На 1-е и 3-и сутки после выполнения сеанса проводят оценку безопасности послеоперационного периода посредством физикального осмотра и лабораторных исследований. Критериями эффективности применения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением оценивали на основании двух критериев – уровня PCI и лечебного патоморфологического заключения по данным повторных биопсий.

Клинические наблюдения

По состоянию на апрель 2016 г. в исследование включено 27 пациентов. Среди них мужчин было 8, женщин – 19. Средний возраст больных составил 50,6 года. У 21 больного верифицирован первичный рак желудка с перитонеальным канцероматозом, у 6 больных диагностировано прогрессирование заболевания после ранее проведенного хирургического лечения. У 20 пациентов канцероматоз был верифицирован по данным диагностической лапароскопии, у 7 – во время explorative лапаротомии.

Результаты исследования

В соответствии с принятым планом исследования на первом этапе всем больным выполняли диагностическое вмешательство с целью верификации канцероматоза и оценки PCI. В зависимости от распространенности процесса больные были условно разделены на 3 группы: PCI < 9 баллов был выявлен у 9 (33,3%) больных, от 10 до 20 баллов – у 11 (40,7%), > 20 – у 7 (26%). По морфологической структуре (Lauren) преобладающей формой (26 больных) явился диффузный тип рака, интестинальный тип опухоли был диагностирован у одного больного. Асцит был выяв-

лен у 11 (40,7%) больных, стеноз, потребовавший эндоскопического стентирования у 5 (19,2%).

Всего выполнено 46 процедур внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением у 27 больных. По 1-му сеансу проведено 15 (55,6%) больным, по 2-му – 6 (22,2%), по три сеанса – 5 (18,5%), одной больной (3,7%) выполнено четыре сеанса. При этом 14 из 27 больных находятся в процессе лечения, ожидая повторных процедур. Основными причинами досрочного выбывания из клинического исследования явились прогрессирование опухолевого процесса или резкое ухудшение общего состояния на фоне распространенного процесса.

При оценке безопасности было зафиксировано 3 случая развития нежелательных явлений. У двух пациентов (7,4%) была отмечена тошнота без позывов на рвоту в течение первых 2 суток после выполнения ВАХД. У одного больного на интраоперационном этапе диагностирована перфорация диафрагмы во время взятия биопсии брюшины с развитием карбокситорака, что потребовало дополнительного дренирования плевральной полости. Средний срок пребывания в стационаре составил 3 дня.

Лечебный патоморфоз по данным биопсии был оценен у 11 больных, получивших как минимум один сеанс ВАХД и повторную биопсию. У 3 больных из 11 (27,3%) зафиксирован полный патоморфологический ответ (отсутствие клеток, принадлежащих к раку на фоне фиброзной ткани), у 5 больных – частичный ответ (на фоне фиброзной ткани определяются единичные клетки рака, с выраженными дистрофическими изменениями), отсутствие эффекта отмечено в 3 наблюдениях (комплексы раковых клеток). Медиана выживаемости составила 11 месяцев. Годичная выживаемость (Kaplan-Meier) – 50,7% (рис. 7).

При этом 14 пациентов живы и продолжают участие в исследовании в течение первого года наблюдения.

Обсуждение

На сегодняшний день первый опыт применения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением в России насчитывает 46 процедур у 27 больных с верифицированным перитонеальным канцероматозом рака желудка. Наличие канцероматоза брюшины является существенным фактором, влияющим на показатели отдаленной выживаемости больных раком ЖКТ. Первичный диссеминированный рак желудка наблюдается у 14 до 43% больных и составляет 35% от всех синхронных метастазов [16, 17]. Как известно, перитонеальный канцероматоз длительное время рассматривался как терминальная стадия заболевания с небольшой продолжительностью жизни и плохим терапевтическим ответом. Одним из ведущих методов лечения больных с канцероматозом является системная химиотерапия. Однако ее эффективность весьма ограничена, что обусловлено наличием гемато-перитонеального барьера, который не позволяет добиться высокой концентрации химиопрепаратов в брюшине [18]. Это послужило толчком к развитию так называемого локорегионарного лечения, включающего различные варианты внутрибрюшной химиотерапии [19]. Однако, несмотря на доказанную эффективность, использование данного подхода до сих пор является предметом дискуссии. Метод содержит

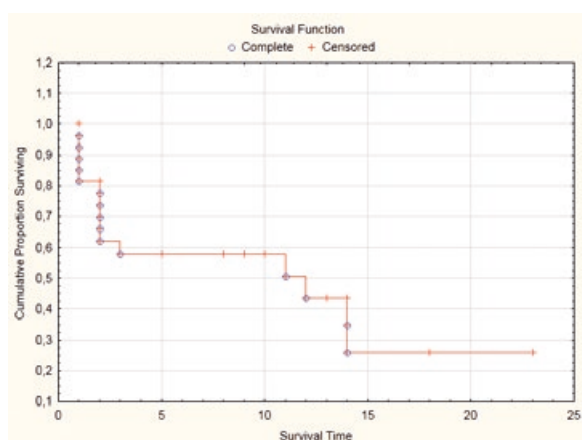


Рисунок 7. Кривая общей выживаемости больных (Kaplan-Meier)
Figure 7. Curve of overall survival of patients (Kaplan-Meier)

ряд ограничений, обусловленный прежде всего, ограничением распространения химиопрепаратов по брюшной полости и малой глубиной проникновения в брюшину и опухолевые узлы [20]. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy – PIPAC) является новым методом лечения больных с ПК. У больных раком желудка с распространенным канцероматозом, ожидаемая продолжительность жизни которых ограничена несколькими месяцами, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) является простым, малоинвазивным и безопасным методом паллиативного лечения. Инновационный подход к доставке химиопрепаратов в опухолевую ткань позволяет существенно повысить глубину проникновения цитостатиков и их концентрацию в тканях [21]. Было показано, что введенный таким образом химиопрепарат способен эффективно воздействовать на опухолевые клетки, достигая высоких концентраций в брюшине. Следует отметить, что требуемая концентрация химиопрепаратов, используемых при PIPAC, составляет только 1/10 часть препарата [22]. В рамках исследования, после проведения сеанса PIPAC с применением доксорубина, зафиксирована не только высокая концентрация препаратов в опухолевых узлах брюшины, но и его следы в ядрах клеток, вплоть до клетчатки забрюшинного пространства. Разработанный метод предполагает использование внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) в сочетании с системной химиотерапией у больных раком желудка с распространенным перитонеальным канцероматозом [23]. Кроме того, данный метод позволяет выполнять повторные диагностические лапароскопии с целью объективной оценки PCI, также морфологической верификации процесса, что было едва возможно по сей день.

На момент публикации выполнено 46 процедур внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением 27 больным с диссеминированным раком желудка. Случаями досрочного выбывания из клинического исследования и последующего участия, явились прогрессирование опухолевого процесса или ухудшение общего соматического статуса больных. У 11 больных по данным повторной диагностической лапароскопии с мультифокальной биопсией оценен лечебный патоморфоз. Частичный и полный ответ зарегистрирован у 5 и 3 больных, соответственно (72%). Несмотря на малое число наблюдений, метод представляется перспективным и многообещающим.

Согласно протоколу клинического исследования, с целью оценки ближайших и отдаленных результатов лечения проводится мониторинг, как на этапе лечения, так и после его завершения или досрочного выбывания из исследования. Сроки наблюдения за больными варьируют от 1 до 18 месяцев. Медиана выживаемости в исследуемой группе составила 11 месяцев, что гораздо выше усредненных показателей для данного контингента больных, приводимых в отечественной и зарубежной литературе (3–6 месяцев). [6]. Регистрируемые единичные случаи послеоперационной тошноты могут быть как следствием системного действия химиопрепаратов, так и возможной реакцией на общую анестезию. У одного

больного интраоперационно во время взятия биопсии брюшины произошла микроперфорация диафрагмы. С целью разрешения пневмоторакса, больному дополнительно выполнена пункция и дренирование плевральной полости, что привело к незначительной пролонгации госпитализации.

Низкая частота осложнений, отсутствие системных токсических реакций, дает возможность применять данную методику у ослабленных больных.

Процедура внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением выполняется в закрытом варианте, посредством лапароскопического доступа. До начала проведения процедуры проводят тщательную проверку герметичности системы. Производят заполнение рабочих шприцов ангиографического инжектора через одноразовые системы магистральной. Химиопрепараты доставляют в операционную после полной подготовки к реализации распыления в готовых герметичных емкостях. После распыления аэрозоля в брюшной полости, герметичность контура сохраняется на протяжении всего времени экспозиции, после чего газ из брюшной полости с остатками аэрозоля эвакуируют в центральную систему вакуума через два последовательно соединенных микропористых фильтра [24]. Процедуру выполняют только в операционных, оснащенных ламинарной системой вентиляции.

Первый опыт применения методики PIPAC в Германии был осуществлен всем больным в качестве 3-й линии терапии, на фоне прогрессирования после нескольких линий системной химиотерапии. Разработанный в нашем институте клинический протокол предполагает применение внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) в сочетании с системной химиотерапией в качестве 1-й линии терапии у больных раком желудка с распространенным перитонеальным канцероматозом, что является уникальным для этого метода лечения. Полученные нами предварительные результаты, свидетельствуют о перспективности метода ВАХД в качестве паллиативного лечения больных с распространенным канцероматозом брюшины, которым не показано выполнение циторедукции с ГИВХ. Метод ВАХД находится на этапе становления и разработки, открывая широкие перспективы для дальнейшего научного поиска в плане усовершенствования технического обеспечения, увеличения доз химиопрепаратов и их рациональных сочетаний.

Заключение

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy-PIPAC) является новым, простым, малоинвазивным и безопасным методом паллиативного лечения у больных с распространенным канцероматозом при раке желудка. Медиана выживаемости больных составила 11 месяцев, годовичная выживаемость 50,7%, что превышает аналогичные показатели при проведении паллиативной системной химиотерапии. Предполагается дальнейший набор клинического материала с целью уточнения показаний и противопоказаний к данному методу лечения у больных с диссеминированным раком желудка.

Список литературы

- Berretta M., Fisichella R., Borsatti E., Lleshi A., Ioffredo S., Meneguzzo N., et al. Feasibility of intraperitoneal Trastuzumab treatment in a patient with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18 (5): 689–692.
- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (2): 69–90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4.
- Sarela A., Miner T., Karpeh M., Coit D., Jaques D., Brennan M. Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2006; 243 (2): 189–195.
- Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol.* 2009; 472: 467–477. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_23.
- Cappellani A., Zanghi A., Di Vita M., Zanet E., Veroux P., Caccopardo B., et al. Clinical and biological markers in gastric cancer: update and perspectives. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; 2: 403–412.
- Каприн А.Д., Соболев Д.Д., Хомяков В.М., Болотина Л.В., Рябов А.Б., Хороненко В.Э. и др. Опыт лечения местнораспространенного рака желудка (Cyt+) с применением гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2015; (1): 67–70. doi:10.17116/onkolog20154167-70
- Johanna B., Harry H.Y., Panos F. Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. Feb 2016. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer> (дата обращения: 02.03.2016).
- Verwaal V., van Ruth S., de Bree E., van Sloothen G., van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 15; 21 (20): 3737–3743.
- Jacquet P., Stuart O., Chang D., Sugarbaker P. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anti-Cancer Drugs.* 1996; 7 (5): 596–603. doi:10.1097/00001813-199607000-00016.
- Esquis P., Consolo D., Magnin G., Pointaire P., Moretto P., Ynsa M.D., et al. High Intra-abdominal Pressure Enhances the Penetration and Antitumor Effect of Intraperitoneal Cisplatin on Experimental Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgery.* 2006; 244 (1): 106–112. doi:10.1097/01.sla.0000218089.61635.5f.
- Tempfer C., Celik I., Solass W., Buerkle B., Pabst U.G., Zieren J., et al. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: Preliminary clinical experience. *Gynecologic Oncology.* 2014; 132 (2): 307–311. doi:10.1016/j.ygyno.2013.11.022.
- Wiebke S., Reinhold K., Thomas M., Urs Giger-Pabst, Dirk S., Clemens T., et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (2): 553–559.
- Solass W., Kerb R., Mürdter T., Buerkle B., Pabst U.G., Zieren J., et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Annals of Surgical Oncology.* 2013; 21 (2): 553–559. doi:10.1245/s10434-013-3213-1.
- Jacquet P., Sugarbaker P. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 359–374.
- Elias D., Souadka A., Fayard F., Mauguen A., Dumont F., Honore C., et al. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery). *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38 (6): 503–508.
- Thomassen I., van Gestel Y., van Ramshorst B., Luyer M., Bosscha K., Nienhuijs S., et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014; 134 (3): 622–628.
- Abbasi S., Taani H., Saad A., Badheeb A., Addasi A. Advanced gastric cancer in Jordan from 2004 to 2008: a study of epidemiology and outcomes. *Gastrointest Cancer Res.* 2011; 4 (4): 122–127.
- Griffiths R., Zee Y., Evans S., Mitchell C., Kumaran G., Welch R., et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21 (1): 58–65.
- Macri A., Fortugno A., Saladino E. Rationale and techniques of cytoreductive surgery and peritoneal chemohyperthermia. *World J Gastrointest Oncol.* 2011; 3 (12): 169–174.
- Sugarbaker P., Ryan D. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol.* 2012 Aug; 13 (8): e362–369.
- Dedrick R., Flessner M. Pharmacokinetic Problems in Peritoneal Drug Administration: Tissue Penetration and Surface Exposure. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 1997; 89 (7): 480–487. doi:10.1093/jnci/89.7.480.
- Jacquet P., Stuart O., Chang D., Sugarbaker P. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs.* 1996; 7 (5): 596–603.
- Solass W., Hetzel A., Nadiradze G., Sagynaliev E., Reymond M. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc.* 2012; 26 (7): 1849–1855. doi: 10.1007/s00464-012-2148-0. Epub 2012 May 12.
- Solass W., Giger-Pabst U., Zieren J., Reymond M. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (pipac): occupational health and safety aspects. *Annals of Surgical Oncology.* 2013; 20 (11): 3504–3511. doi:10.1245/s10434-013-3039-x.
- Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol.* 2009; 472: 467–477. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_23.
- Cappellani A., Zanghi A., Di Vita M., Zanet E., Veroux P., Caccopardo B., et al. Clinical and biological markers in gastric cancer: update and perspectives. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; 2: 403–412.
- Kaprin A., Soboлев Д., Хомяков В. et al. Experience with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer (Cyt+). *Онкология*

References

- Berretta M., Fisichella R., Borsatti E., Lleshi A., Ioffredo S., Meneguzzo N., et al. Feasibility of intraperitoneal Trastuzumab treatment in a patient with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18 (5): 689–692.
- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (2): 69–90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4.
- Sarela A., Miner T., Karpeh M., Coit D., Jaques D., Brennan M. Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2006; 243 (2): 189–195.
- Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol.* 2009; 472: 467–477. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_23.
- Cappellani A., Zanghi A., Di Vita M., Zanet E., Veroux P., Caccopardo B., et al. Clinical and biological markers in gastric cancer: update and perspectives. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; 2: 403–412.
- Kaprin A., Soboлев Д., Хомяков В. et al. Experience with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer (Cyt+). *Онкология*

- Zhurnal imeni P. A. Gerzena. 2015; (1):67–70. 2015; (1):67–70. doi: 10.17116/onkolog20154167–70 (Russian).
7. Johanna B., Harry H.Y., Panos F. Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. Feb 2016. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer> (Accessed: 02.03.2016)
 8. Verwaal V., van Ruth S., de Bree E., van Sloothem G., van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 15; 21 (20): 3737–3743.
 9. Jacquet P., Stuart O., Chang D., Sugarbaker P. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anti-Cancer Drugs.* 1996; 7 (5): 596–603. doi:10.1097/00001813-199607000-00016.
 10. Esquis P., Consolo D., Magnin G., Pointaire P., Moretto P., Ynsa M.D., et al. High Intra-abdominal Pressure Enhances the Penetration and Antitumor Effect of Intraperitoneal Cisplatin on Experimental Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgery.* 2006; 244 (1): 106–112. doi:10.1097/01.sla.0000218089.61635.5f.
 11. Tempfer C., Celik I., Solass W., Buerkle B., Pabst U.G., Zieren J., et al. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: Preliminary clinical experience. *Gynecologic Oncology.* 2014; 132 (2): 307–311. doi:10.1016/j.ygyno.2013.11.022.
 12. Wiebke S., Reinhold K., Thomas M., Urs Giger-Pabst, Dirk S., Clemens T., et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (2): 553–559.
 13. Solass W., Kerb R., Mürdter T., Buerkle B., Pabst U.G., Zieren J., et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Annals of Surgical Oncology.* 2013; 21 (2): 553–559. doi:10.1245/s10434-013-3213-1.
 14. Jacquet P., Sugarbaker P. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 359–374.
 15. Elias D., Souadka A., Fayard F., Mauguén A., Dumont F., Honore C., et al. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery). *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38 (6): 503–508.
 16. Thomassen I., van Gestel Y., van Ramshorst B., Luyer M., Bosscha K., Nienhuijs S., et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014; 134 (3): 622–628.
 17. Abbasi S., Taani H., Saad A., Badheeb A., Addasi A. Advanced gastric cancer in Jordan from 2004 to 2008: a study of epidemiology and outcomes. *Gastrointest Cancer Res.* 2011; 4 (4): 122–127.
 18. Griffiths R., Zee Y., Evans S., Mitchell C., Kumaran G., Welch R., et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21 (1): 58–65.
 19. Macri A., Fortugno A., Saladino E. Rationale and techniques of cytoreductive surgery and peritoneal chemohyperthermia. *World J Gastrointest Oncol.* 2011; 3 (12): 169–174.
 20. Sugarbaker P., Ryan D. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol.* 2012 Aug; 13 (8): e362–369.
 21. Dedrick R., Flessner M. Pharmacokinetic Problems in Peritoneal Drug Administration: Tissue Penetration and Surface Exposure. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 1997; 89 (7): 480–487. doi:10.1093/jnci/89.7.480.
 22. Jacquet P., Stuart O., Chang D., Sugarbaker P. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs.* 1996; 7 (5): 596–603.
 23. Solaß W., Hetzel A., Nadiradze G., Sagynaliev E., Raymond M. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc.* 2012; 26 (7): 1849–1855. doi: 10.1007/s00464-012-2148-0. Epub 2012 May 12.
 24. Solaß W., Giger-Pabst U., Zieren J., Raymond M. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (pipac): occupational health and safety aspects. *Annals of Surgical Oncology.* 2013; 20 (11): 3504–3511. doi:10.1245/s10434-013-3039-x.

Информация об авторах:

1. Каприн А. Д. – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, член-корреспондент РАО, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Хомяков Владимир Михайлович – к. м. н., руководитель торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Рябов Андрей Борисович – д. м. н., руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Болотина Лариса Владимировна – д. м. н., руководитель отделения химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
5. Иванов Андрей Владимирович – врач-онколог, аспирант торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
6. Уткина Анна Борисовна – врач-онколог, аспирант торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
7. Черемисов Вадим Владимирович – к. м. н., с. н. с. торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
8. Колобаев Илья Владимирович – к. м. н., с. н. с. торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
9. Чайка Анна Валентиновна – к. м. н., с. н. с. торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
10. Соболев Дмитрий Дмитриевич – к. м. н., м. н. с. торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
11. Королева Людмила Алексеевна – к. м. н. отделения химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

1. Andrey D. Kaprin – PhD, MD, professor, corresponding member of RAS corresponding member of RAO, General director of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Vladimir M. Khomyakov – PhD, head of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
3. Andrey B. Ryabov – MD, head of thoraco-abdominal surgical division of the P. Hertsen MORI
4. Larisa V. Bolotina – MD, head of department of chemotherapy of the P. Hertsen MORI
5. Andrey V. Ivanov – oncologist, postgraduate of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
6. Anna B. Utkina – oncologist, postgraduate of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
7. Vadim V. Cheremisov – PhD, senior researcher of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
8. Ilya V. Kolobaev – PhD, senior researcher of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
9. Anna V. Chaika – PhD, researcher of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
10. Dmitriy D. Sobolev – PhD, junior researcher of thoraco-abdominal department of the P. Hertsen MORI
11. Ludmila A. Koroleva – PhD, oncologist, department of chemotherapy of the P. Hertsen MORI

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Каприн А. Д., Хомяков В. М., Рябов А. Б., Болотина Л. В., Иванов А. В., Уткина А. Б., Черемисов В. В., Колобаев И. В., Чайка А. В., Соболев Д. Д., Королева Л. А. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) – инновационный метод лечения больных с перитонеальным канцероматозом. Исследования и практика в медицине. 2016; 3 (2): 22-30. DOI: 10.17709/2409–2231–2016–3–2–3

Kaprin A. D., Khomyakov V. M., Ryabov A. B., Bolotina L. V., Ivanov A. V., Utkina A. B., Cheremisov V. V., Kolobaev I. V., Chaika A. V., Sobolev D. D., Koroleva L. A. Intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) – an innovative method of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis. Issled. prakt. Med. 2016; 3 (2): 22-30. DOI: 10.17709/2409–2231–2016–3–2–3

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.