

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

М. И. Давыдов, С. Н. Неред, А. А. Клименков, М. И. Тер-Ованесов, Ю. В. Буйденко

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Обзор различных методов интраперитонеальной химиотерапии при раке желудка. Рассматриваются результаты внутрибрюшинной химиотерапии, применяемой в раннем послеоперационном периоде и/или интраоперационно в сочетании с гипертермической перфузией для профилактики и лечения канцероматоза брюшины. Приведены данные о выживаемости после интраперитонеальной химиотерапии и в контрольных группах. Основные надежды возлагаются на сочетание циторедуктивной операции, химиогипертермической перфузии брюшной полости и ранней послеоперационной внутрибрюшинной химиотерапии. Отмечена малая токсичность внутрибрюшинной химиотерапии, возможность получить с ее помощью объективный эффект при канцероматозе брюшины у ряда больных. Для оценки профилактического значения метода требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: интраперитонеальная химиотерапия, рак желудка, интраперитонеальная химиогипертермическая перфузия.

Имплантационный путь метастазирования рака желудка приводит к канцероматозу брюшины у 30—40% оперированных и является одной из ведущих причин смерти этих больных [14; 16].

Риск имплантационного метастазирования резко возрастает при инфильтрации опухоли серозной оболочки желудка, а выход опухоли за пределы желудочной стенки наблюдается у 30—60% оперированных. Как показал многофакторный анализ, проведенный S. Ohno с соавт. [20] среди 1337 больных, оперированных по поводу рака желудка, независимыми факторами риска для перитонеального рецидива заболевания являются недифференцированный тип опухоли и прорастание серозной оболочки желудка. Из 179 пациентов с опухолями недифференцированного строения, прорастающими серозную оболочку желудка, 71 умер от канцероматоза брюшины, в то время как 24 и 15 имели гематогенные метастазы и местный рецидив опухоли соответственно.

Как известно, оперативное вмешательство также способствует «обсеменению» брюшной полости. Это относится и к хирургическим вмешательствам, включающим нерадикальную расширенную лимфодиссекцию. Вместе с током лимфы из пересеченных лимфатических путей опухолевые клетки из оставшихся метастазов могут попадать в свободную брюшную полость. Тем самым нерадикальная лимфодиссекция может способствовать диссеминации опухолевых клеток по брюшине.

По мнению Y. Yonemura [31], неудовлетворительные результаты лечения канцероматоза брюшины обусловлены плохим проникновением противоопухолевых препаратов в брюшную полость при системной химиотерапии из-за наличия гематоперитонеального барьера. Это положение подтверждается исследованием, проведенным K. Ott с соавт. [22], которое показало, что внутривенная неoadъювантная химиотерапия цисплатином, 5-фторурацилом и лейковорином не приводит к исчезновению свободных опухолевых клеток в смывах из брюшной полости. Иммуноцитохимическое исследование у 35 больных перед химиотерапией выявило свободные опухолевые клетки в 31% случаев, после хи-

миотерапии — в 43%. Медиана выживаемости, несмотря на химиотерапию, остается значительно хуже, чем при отсутствии свободных опухолевых клеток в брюшной полости (19 против 33 мес).

В последние 15 лет возрос интерес к изучению эффективности внутрибрюшинного введения противоопухолевых препаратов при раке желудка как способа профилактики и лечения канцероматоза брюшины. При этом используются различные комбинации митомицина, 5-фторурацила, цисплатина, вепезида. В многочисленных публикациях рассматриваются различные вопросы, связанные с применением нового метода: обсуждаются дозы и сроки введения химиопрепаратов [1; 10; 28], изучается их фармакокинетика как в асцитической жидкости, так и в плазме [9]. Исследуются не только пригодные для интратростного введения химиопрепараты, но и растворы для их разведения [23].

Теоретическим обоснованием внутрибрюшинного введения химиопрепаратов явились результаты фармакокинетических исследований, которые показали, что барьерная функция брюшины может использоваться для создания более высоких концентраций химиопрепарата в перитонеальной жидкости, чем в крови. При интраперитонеальном введении химиопрепаратов отмечается 5–50-кратное различие в их концентрации в брюшной полости и сыворотке крови. Важно отметить, что при этом удается достичь концентраций препаратов в перитонеальной жидкости, в 1,5–3,6 раза превышающих пик концентрации аналогичных препаратов в плазме при их внутривенном введении [2; 12; 32]. Это позволяет рассчитывать на преодоление лекарственной устойчивости опухолевых клеток и менее выраженные побочные системные эффекты химиотерапии.

Внутрибрюшинная химиотерапия имеет своей целью воздействие на макро- и микроскопические имплантационные метастазы, на свободные опухолевые клетки в перитонеальной жидкости. Наличие свободных опухолевых клеток в смывах из брюшной полости — признак латентной перитонеальной диссеминации. Поэтому показанием к дополнительной внутрибрюшинной химиотерапии наряду с паллиативными операциями, при которых метастазы остаются на брюшине, является цитологическое выявление опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости. Ряд авторов расширяют показания, считая необходимым применять ее при эндофитных формах рака желудка и во всех случаях прорастания опухоли серозной оболочки желудка.

На настоящее время существует множество методик и режимов интраперитонеального введения препаратов. Условно внутрибрюшинную химиотерапию можно подразделить на интраоперационную и послеоперационную, хотя некоторые авторы начинают введение препаратов в процессе хирургического вмешательства в сочетании с гипертермией или без нее и продолжают интраперитонеальное введение препаратов в раннем послеоперационном периоде. Интраоперационная химиотерапия первоначально применялась в виде однократного введения химиопрепарата в брюшную полость на завершающем этапе операции, затем внутрибрюшинное введение препаратов стали применять в послеоперационном периоде в виде многодневных курсов. Для более длительного и равномерного поступления химиопрепаратов в брюшную

полость созданы специальные лекарственные формы противоопухолевых препаратов, обеспечивающих их пролонгированное действие [7; 17; 19; 27]. С этой же целью разработаны специальные резервуары, из которых препарат через катетер в течение длительного времени поступает в брюшную полость [14; 21]. В последние годы основные надежды возлагаются на сочетание интраперитонеальной химиотерапии с гипертермической перфузией [4; 6; 8; 12; 33].

Ранняя послеоперационная интраперитонеальная химиотерапия (РПИХ)

С. Уоо с соавт. [34] сравнивали эффективность РПИХ с системной дополнительной химиотерапией у больных раком желудка IV стадии. У 91 больного условно-радикальная (R0) или паллиативная (R1, R2) операция дополнялась ранней послеоперационной химиотерапией, которая включала введение 10 мг митомицина С в брюшную полость непосредственно перед ее закрытием и последующие 4 курса интраперитонеальной химиотерапии с интервалом 4 нед. Во время каждого курса в течение 4 дней через внутрибрюшинный катетер вводили 5-фторурацил по 500 мг/м² и цисплатин по 40 мг/м² в 1000 мл физиологического раствора, ежедневно. Контрольную группу составили 140 больных, получивших после хирургического лечения системную химиотерапию. Общая 3-летняя выживаемость после РПИХ была лучше, чем в контрольной группе (17,3 против 11,4% соответственно, $p=0,000$). Однако в группе больных, получивших РПИХ, 3-летняя выживаемость после условно-радикальной операции (R0) составила 36%, после паллиативных (R1 и R2) операций — 19,0 и 9,0% соответственно, что позволило авторам считать циторедуктивную операцию условием для успешного действия РПИХ.

W. Yu [35] сообщает о результатах рандомизированного исследования, проведенного с целью оценки эффективности РПИХ митомицином С и 5-фторурацилом у 125 больных распространенным раком желудка. Контрольную группу составили 123 больных, получивших только хирургическое лечение. Показатель 5-летней выживаемости составил 54,0% в испытываемой группе и 40,1% в контрольной ($p=0,033$). Улучшение выживаемости после дополнительной интраперитонеальной химиотерапии было статистически достоверно для подгрупп больных, у которых имелось прорастание опухоли серозной оболочки желудка (48,6 и 27,7%, $p=0,0098$), метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (44,5 и 22,9%, $p=0,0026$), размеры опухоли превышали 5 см (47,3 и 30,0%, $p=0,0031$), опухоль была представлена плохо дифференцированной аденокарциномой (59,5 и 29,6%, $p=0,0009$). В группе комбинированного лечения отмечено статистически недостоверное увеличение частоты послеоперационных осложнений (28,8 против 20,3% в контрольной группе). Автор считает, что РПИХ может улучшить результаты лечения распространенного рака желудка и может быть использована как независимый фактор прогноза.

В настоящее время интраперитонеальная химиотерапия редко проводится одним препаратом. Преимущество полихимиотерапии подтверждается рандомизированным исследованием, проведенным Н. Shigeoka с соавт. [25]. Авторы сообщают, что при интраперитонеальной химиотерапии

цисплатином в комбинации с 5-фторурацилом отмечена более выраженная тенденция к улучшению отдаленных результатов, чем при использовании одного цисплатина. Оперированных по поводу рака желудка 48 больных с инфильтрацией серозной оболочки рандомизировали на две группы. В 1-й группе (23 больных) непосредственно перед закрытием брюшной полости в нее вводили цисплатин 100 мг, во 2-й (25 больных) — цисплатин 100 мг + 5-фторурацил 500 мг.

Логичны попытки сочетания дополнительной интраперитонеальной и системной химиотерапии [15]. Е. Nomura с соавт. [18] в ретроспективном исследовании сравнили кумулятивную выживаемость среди 349 больных, оперированных по поводу язвенно-инфильтративного или диффузного рака желудка, прорастающего серозную оболочку. Хирургическое лечение дополнялось интраперитонеальной интраоперационной химиотерапией (1-я группа), послеоперационной системной химиотерапией (2-я группа), интраперитонеальной + системной химиотерапией (3-я группа). В 4-й группе дополнительное лечение не проводилось. При отсутствии метастазов на брюшине ни один вид дополнительного лечения не приводил к улучшению выживаемости по сравнению с чисто хирургическим лечением. Среди больных с метастатическим поражением брюшины достоверное улучшение выживаемости отмечено при сочетании интраперитонеальной и системной дополнительной химиотерапии.

Внутрибрюшинная химиотерапия в сочетании с гипертермией

Основанием для сочетания внутрибрюшинной химиотерапии с гипертермией являются цитотоксический эффект гипертермии, повышение проникающей способности химиопрепаратов в ткани. Хотя ряд авторов отрицают самостоятельный противоопухолевый эффект повышенной температуры, усиление цитотоксического эффекта химиопрепаратов на фоне гипертермии считается доказанным. В частности, Y. Yonemura [32] в рандомизированном исследовании показал достоверное улучшение отдаленных результатов хирургического лечения после профилактической интраперитонеальной гипертермической перфузии с использованием митомицина С и цисплатина по сравнению с интраперитонеальным введением тех же препаратов в тех же дозах, но без гипертермии. Существует достаточно большое число методик интраперитонеальной химиогипертермической перфузии (ИХГП), которые различаются по продолжительности процедуры, набору химиопрепаратов, способу анестезии и методу предупреждения общего перегрева организма. В зависимости от того, на закрытой или открытой брюшной полости проводится гипертермическая перфузия, можно выделить два основных метода: закрытый и открытый. В качестве примера открытого метода, получившего в последнее время наибольшее распространение, на рис. 1 представлена схема лечебной химиогипертермической перитонеальной перфузии с замкнутой системой циркуляции раствора, применяемой Y. Yonemura [32].

P. Sugarbaker [26] считает, что гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия с использованием ручного распределения нагретого раствора по всей поверхности брюшины должна рассматриваться как стандартная методика лечения у больных раком желудка III ста-

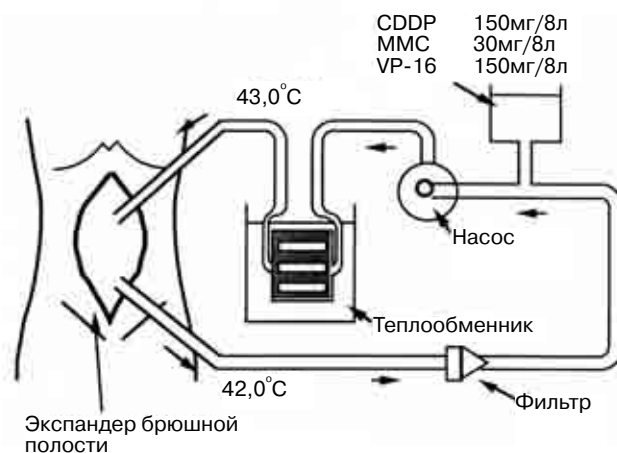


Рисунок 1. Схема лечебной химиогипертермической перитонеальной перфузии с замкнутой системой циркуляции раствора (по Y. Yonemura).

дии, а при возможности выполнения паллиативной гастрэктомии — и у больных IV стадии. Интраоперационная химиотерапия предпочтительнее послеоперационной, поскольку адгезивный процесс уже в раннем послеоперационном периоде может препятствовать орошению всех отделов брюшной полости и ложа желудка.

Лечебная ИХГП

T. Fujimura с соавт. [6] для оценки эффекта лечебной ИХГП использовали повторную лапаротомию с ревизией брюшной полости. У 31 больного первичным или рецидивным раком желудка с канцероматозом брюшины на завершающем этапе циторедуктивной или пробной операции была проведена ИХГП с использованием цисплатина и митомицина С. Авторы применили так называемый экспандер брюшной полости — специальный ранорасширитель в виде цилиндра, позволяющий увеличить объем брюшной полости для лучшего омывания всей поверхности висцеральной и париетальной брюшины. Нагретый перфузат, состоящий из 10 л физиологического раствора, 200 мг/м² цисплатина, 20 мг/м² митомицина С, с помощью насоса циркулировал в брюшной полости в течение 40–60 мин. При этом хирург рукой способствовал лучшему поступлению раствора между петлями кишок. Температура раствора на входе в брюшную полость составляла 52–54°C, на выходе — 42°C. Через несколько месяцев (от 2 до 11) у 12 из 31 больного выполнена повторная лапаротомия, при которой полное отсутствие опухоли как макроскопически, так и гистологически выявлено в 4 случаях, частичный эффект в виде уменьшения опухоли более чем на 50% — в 1, отсутствие эффекта — в 3, прогрессирование опухоли — в 4 случаях. Среди больных с полным и частичным эффектом 2-летняя выживаемость составила 50%.

S. Fujimoto с соавт. [3] представили результаты цитологической и гистологической оценки эффективности ИХГП

с использованием митомицина С. У 15 больных раком желудка с канцероматозом брюшины или раковым асцитом комбинированное хирургическое вмешательство дополнялось ИХГП. У всех 15 больных до лечения в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости обнаружены опухолевые клетки в большом количестве. После удаления желудка и химиогипертермической перфузии закрытым способом все опухолевые клетки в асцитической жидкости исчезли, однако при гистологическом исследовании брюшины в 6 из 9 случаев в глубоких субперитонеальных слоях выявлялись фокусы жизнеспособных раковых клеток. Авторы полагают, что из-за недостаточного поступления химиопрепаратов и тепла в субперитонеальные слои ИХГП полностью разрушает раковые клетки только в асцитической жидкости и поверхностных слоях брюшины. Вместе с тем, по данным авторов, из 3 больных с выраженным лечебным патоморфозом 2 живы в течение 41 и 34 мес без признаков рецидива, а из 6 больных с оставшимися метастазами 1 жив в течение 42 мес, 3 умерли от прогрессирования в сроки 18, 30, 49 мес.

Большое значение при проведении гипертермической химиотерапии отводится уровню температуры раствора в брюшной полости. Так, К. Katayama с соавт. [11] считают, что существенного улучшения результатов удастся достичь в том случае, если перфузат нагрет более чем до 43°C. При использовании открытого метода ИХГП препаратами митомицин + цисплатин в сочетании с паллиативной резекцией желудка у больных с канцероматозом брюшины среди тех, у кого температуру раствора в брюшной полости удавалось удерживать выше 43°C более 20 мин, 1-летняя выживаемость составила 60%, а при более низком уровне гипертермии — лишь 10%. В 1-й группе 4-летняя выживаемость составила 22%, в то время как во 2-й группе ни один пациент не пережил 2 лет.

Профилактическая ИХГП

S. Koga с соавт. [12] опубликовали результаты двух исследований эффективности профилактической ИХГП закрытым способом с использованием митомицина С у больных раком желудка, инфильтрирующим серозную оболочку. В первом применяли исторический контроль, второе исследование было рандомизированным. В исследовании с исторической контрольной группой (55 больных) 3-летняя выживаемость среди 38 больных, получивших профилактическую ИХГП после хирургического лечения, была значительно выше, чем при чисто хирургическом лечении (73,7 против 52,7% соответственно, $p < 0,04$). В рандомизированном исследовании выживаемость также была лучше после ИХГП (26 больных), чем в контрольной группе (21 больной), однако различия статистически недостоверны (83,0 против 67,3% соответственно, $p > 0,05$). Увеличения частоты послеоперационных осложнений после ИХГП авторы не отметили ни в одном из исследований.

К. Katayama с соавт. [11] применяли ИХГП в качестве метода профилактики канцероматоза брюшины у больных раком желудка (3 и 4 тип роста опухоли по Voigtman), прорастающим серозную оболочку желудка. После удаления желудка и восстановления пищеварительной трубки в рану

брюшной стенки устанавливали расширитель для увеличения объема брюшной полости. Затем брюшную полость наполняли нагретым раствором, содержащим митомицин С и цисплатин. Через трубки с помощью насоса осуществляли циркуляцию раствора через брюшную полость в течение 50 мин. Температура раствора в брюшной полости поддерживалась около 43°C за счет нагревания в теплообменнике в процессе перфузии. Медиана выживаемости в группе больных, получивших указанное лечение, составила 42 мес, в группе больных, у которых применяли только хирургическое лечение, — 20 мес.

Улучшение отдаленных результатов хирургического лечения распространенного рака желудка с помощью профилактической ИХГП также отмечают S. Fujimoto с соавт. [4]. В проведенном ими рандомизированном исследовании 71 больной раком желудка, прорастающим серозную оболочку, получил хирургическое лечение в комбинации с ИХГП. Контрольную группу составили 70 больных с аналогичной распространенностью опухолей, получавших только хирургическое лечение. ИХГП выполняли под общим наркозом с системной гипотермией (31°C). Температура перфузата на входе в брюшную полость составляла 44,5°C, на выходе — 43,5°C. Продолжительность ИХГП 120 мин. В 1-й группе 2-, 4-, 8-летняя выживаемость составила 88, 76 и 62%, во 2-й — 77, 58 и 49% соответственно. Различия в выживаемости статистически достоверны ($p = 0,0362$). Отмечено также достоверное уменьшение частоты внутрибрюшинного рецидива заболевания.

ИХГП в комбинации с субтотальной перитонэктомией

Свободные опухолевые клетки в брюшной полости и маленькие (диаметром до 2 мм) фокусы опухолевых клеток в поверхностных слоях брюшины успешно лечатся ИХГП. Однако имплантационные метастазы, большие по размеру или расположенные глубоко под брюшиной, недостаточно чувствительны к этому лечению, поскольку тепло и химиопрепараты могут проникать не глубже 1–2 мм от поверхности брюшины. В связи с этим ряд авторов предложили стратегию лечения канцероматоза брюшины, которая наряду с ИХГП и РПИХ предполагает циторедуктивную перитонэктомию, т. е. обширное иссечение брюшины, включая тазовую и висцеральную. При этом в зависимости от локализации перитонеальных диссеминатов выполняется резекция значительной части толстой и тонкой кишки с брыжейкой. Разработка данного метода, в первую очередь, связана с именами японского хирурга Y. Yonemura [31; 33] и американского ученого P. Sugarbaker [26].

Исследования, отрицающие эффективность внутрибрюшинной химиотерапии

Австрийские ученые [24] провели проспективное рандомизированное исследование для оценки эффективности интраперитонеальной химиотерапии у 67 больных, оперированных по поводу рака желудка III–IV стадии. Из них у 33 применяли адъювантную послеоперационную интраперитонеальную химиотерапию цисплатином, 34 пациента, получивших только хирургическое лечение, составили кон-

трольную группу. В испытуемой группе больные получили в среднем 4 интраперитонеальных введения цисплатина. Кроме тошноты, других побочных эффектов не отмечено. Медиана безрецидивного периода составила в испытуемой и контрольной группах 12,7 и 9,7 мес ($p=0,8$), медиана выживаемости — 17,3 и 16,0 мес ($p=0,6$) соответственно. Аутопсия умерших от прогрессирования заболевания выявила метастазы на брюшине как в контрольной группе, так и среди тех, кто получал внутрибрюшинную химиотерапию. На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что интраперитонеальная монохимиотерапия цисплатином не улучшает показатели выживаемости после хирургического лечения больных раком желудка III—IV стадии, причиной чему может быть неправильный выбор цитостатика и режима его введения, а также недостаточное проникновение химиопрепарата в брюшину и имплантационные метастазы.

Интересно отметить, что в Японии, где внутрибрюшинная химиотерапия в сочетании с гипертермической перитонеальной перфузией весьма популярна, также появляются исследования, отрицающие эффективность этого метода. Так, С. Kunisaki с соавт. [13] анализировали результаты лечения 220 больных, оперированных по поводу рака желудка. У 66 из них применяли продленную ИХГП, при этом у 21 больного с макроскопической перитонеальной диссеминацией или наличием опухолевых клеток в смывах из брюшной полости проводили терапевтическую ИХГП, у 45 больных с прорастанием опухоли серозной оболочки желудка, но без диссеминации по брюшине — профилактическую ИХГП. При терапевтической ИХГП доза цисплатина составляла 300 мг, митомицина С — 30 мг, этопозида — 300 мг, при профилактической ИХГП дозы препаратов были в 2 раза меньше. Указанные препараты разводили в 5–6 л физиологического раствора, нагретого до 42–43°C, который удерживался в брюшной полости с использованием экспандера. Циркуляцию раствора через брюшную полость осуществляли в течение 40 мин. Различий в 5-летней выживаемости у больных, получивших и не получивших профилактическую ИХГП, не выявлено (38,8 против 36,3%). У больных с опухолевыми клетками в смывах из брюшной полости (P0, CY1) или канцероматозом брюшины различной степени выраженности (P1, P2, P3) также не было достоверных различий в средней продолжительности жизни между теми, у кого применялась, и теми, у кого не применялась терапевтическая ИХГП (15 против 9 мес, 10 против 11 мес, 5 против 3 мес, 5 против 5 мес). Легочные осложнения и почечная недостаточность наблюдались более часто при обоих методах ИХГП по сравнению с чисто хирургическим лечением. Авторы полагают, что для успешной терапии канцероматоза брюшины у больных раком желудка должна быть найдена другая стратегия лечения.

М. Уено с соавт. [29] не выявили различий в эффективности послеоперационного лечения больных раком желудка оральными противоопухолевыми препаратами и интраперитонеальной химиотерапии, которая включала введение в брюшную полость в конце операции цисплатина в дозе 50 мг/м² и 5-дневный курс послеоперационной химиотерапии 5-фторурацилом (по 160 мг/м² ежедневно).

Осложнения интраперитонеальной химиотерапии

Большинство авторов оценивают интраперитонеальную химиотерапию как достаточно безопасный метод, обладающий значительно меньшей гематологической токсичностью по сравнению с системной химиотерапией. Так, по данным С. Уоо [34], гематологическая токсичность 3–4 степени на протяжении многократных курсов послеоперационной интраперитонеальной химиотерапии, включающей митомицин, цисплатин, 5-фторурацил, проявилась анемией у 6,6%, лейкопенией — у 13,2%, тромбоцитопенией — у 15,3% больных. Специфическим побочным действием послеоперационной внутрибрюшинной химиотерапии являются абдоминальные боли, встречающиеся почти в половине случаев. Их интенсивность во многом зависит от объема и скорости инфузии. В случае интраперитонеального применения препаратов платины рвота наблюдается у 40–50% больных, переходящая нефротоксичность — у 20%. Необходимо помнить, что для предупреждения почечной недостаточности внутрибрюшинному введению препаратов платины должна предшествовать внутривенная гипергидратация. Интраоперационная и РПИХ не приводят, по данным многих авторов, к повышению частоты несостоятельности швов анастомозов и других хирургических осложнений (абсцессов, спаечной кишечной непроходимости).

Экспериментальное исследование, проведенное японскими учеными на мышах, также не выявило отрицательного влияния интраперитонеальной химиотерапии на заживление межкишечных анастомозов [30]. Применение ИХГП требует более строгих мер профилактики осложнений, связанных с общей и местной гипертермией, поэтому ряд авторов проводят ИХГП под общей гипотермией. Важным последствием гипертермической перфузии является массивная потеря белка вместе с трансудатом из брюшной полости в ответ на ожог брюшины, что приводит к выраженной гипопротеинемии с последующими возможными гемодинамическими нарушениями в послеоперационном периоде. Профилактика подобных осложнений заключается в своевременном вливании больших доз плазмы. Для уменьшения ожога брюшины используется также циметидин [5].

Заключение

Обзор литературы указывает на малую токсичность интраперитонеальной химиотерапии, возможность получить с ее помощью объективный эффект при канцероматозе брюшины у ряда больных. Во многих публикациях приводятся, хотя и немногочисленные, наблюдения сравнительно длительного выживания больных раком желудка с канцероматозом брюшины после лечения, компонентом которого являлась внутрибрюшинная химиотерапия по той или иной методике. Это позволяет считать вполне обоснованным включение внутрибрюшинных курсов химиотерапии в общую схему противоопухолевого лечения рака желудка, сопровождающегося канцероматозом брюшины. Профилактическое значение метода оценивается в настоящее время неоднозначно, и для изучения эффективности и разработки новых методик и режимов адьювантной интраперитонеальной химиотерапии необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Civalleri D., DePaoli M., Mondini G. et al. Early postoperative intraperitoneal (IP) chemotherapy (CT) with 5-FU/folinic acid after radical surgery in stage II–IV gastric cancer. A feasibility study (meeting abstract) // *Rev. Oncol.* — 1993. — Vol. 3(1). — P. 8–9.
2. Fujimoto S., Shrestha R. D., Kokubun M. et al. Clinical Trial With Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion for Peritoneal Recurrence of Gastrointestinal Cancer // *Cancer.* — 1989. — Vol. 64. — P. 154–160.
3. Fujimoto S., Takahashi M., Kobayashi K. et al. Cytohistologic Assessment of Antitumor Effects of Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion with Mitomycin C for Patients with Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis // *Cancer.* — 1992. — Vol. 70. — P. 2754–2760.
4. Fujimoto S., Takahashi M., Kokubun M. et al. Clinical usefulness of cimetidine treatment for prevention of scald injury on the peritoneo-serosal membrane in intraperitoneal hyperthermic perfusion for patients with advanced gastric cancer // *Reg. Cancer Treat.* — 1993. — Vol. 6(1). — P. 1–6.
5. Fujimoto S., Takahashi M., Kobayashi K. et al. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP) for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in advanced gastric cancer // 3rd International gastric cancer congress, Seoul, April 27–30, 1999. — P. 105.
6. Fujimura T., Yonemura Y., Fushida S. et al. Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion for the Treatment of Peritoneal Dissemination in Gastric Cancers and Subsequent Second-Look Operation // *Cancer.* — 1990. — Vol. 65. — P. 65–71.
7. Hagiwara A., Takahashi T., Sawai K. et al. Clinical trials with intraperitoneal cisplatin microspheres for malignant ascites. A pilot study // *Anti-Cancer Drug Des.* — 1993. — Vol. 8(6). — P. 463–470.
8. Hamazoe R., Maeta M., Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73. — P. 2048–2052.
9. Hiratsuka M., Furukawa H., Iwanaga T. et al. Pharmacokinetics following intraperitoneal sequential administration of cisplatin and fluorouracil for gastric cancer // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 1993. — Vol. 20(11). — P. 1627–1630.
10. Jones A. L., Trott P., Cunningham D. et al. A pilot study of intraperitoneal cisplatin in the management of gastric cancer // *Ann. Oncol.* — 1994. — Vol. 5(2). — P. 123–126.
11. Katayama K., Kimura T., Iida A. et al. Chemo hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP) to treat peritoneal dissemination of gastric cancer // 4th International gastric cancer congress, New York, April 29–May 2, 2001. — P. 436.
12. Koga S., Hamazoe R., Maeta M. et al. Prophylactic Therapy for Peritoneal Recurrence of Gastric Cancer by Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion With Mitomycin C // *Cancer.* — 1988. — Vol. 61. — P. 232–237.
13. Kunisaki C., Shimada H., Nomura M. et al. Does continuous hyperthermic peritoneal perfusion have any prophylactic or therapeutic efficacy on peritoneal dissemination of gastric cancer? // 4th International gastric cancer congress, New York, April 29–May 2, 2001. — P. 31.
14. Kurita A., Takashima S., Takayama T. et al. Intraperitoneal chemotherapy for gastric carcinoma combined with peritoneal dissemination by intraperitoneal catheter with a subcutaneous reservoir // *Jpn. J. Cancer Chemother.* — 1994. — Vol. 21, N 14. — P. 2439–2444.
15. Leichman L., Peters J., Muggia F. Preoperative systemic chemotherapy + postoperative intraperitoneal (IP) chemotherapy versus surgery alone for potentially curable adenocarcinoma of the stomach: Rationale and design (meeting abstract) // 4th International Congress on Anti-cancer Chemotherapy, Paris, Febr. 2–5, 1993. — P. 80.
16. Nakai K., Nakane Y., Kanbara T. et al. Prognostic value of peritoneal washing cytology with positive findings for gastric cancer // 4th International gastric cancer congress, New York, April 29–May 2, 2001. — P. 392.
17. Ng E. K-W., Chan A. C-W., Lee W-H. et al. Prospective Randomized Trial of Intraperitoneal Charcoal-Adsorbed Mitomycin-C as an Adjuvant to Resectable T3 Distal Gastric Cancer // 3rd International gastric cancer congress, Seoul, April 27–30, 1999. — P. 102.
18. Nomura E., Niki M., Fujii K. et al. Efficacy of intraperitoneal and intravenous chemotherapy and upper abdominal evisceration for advanced gastric cancer // 4th International gastric cancer congress, New York, April 29–May 2, 2001. — P. 438.
19. Ohgaki M., Imanishi T., Ohyama T. et al. The prevention of peritoneal dissemination of gastric cancer with intraperitoneal activated carbon particles absorbing mitomycin C // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 1994. — Vol. 21(13). — P. 2320–2322.
20. Ohno S., Maehara Y., Ohiwa H. et al. Peritoneal dissemination after a curative gastrectomy in patients with undifferentiated adenocarcinoma of the stomach // *Semin. Surg. Oncol.* — 1994. — Vol. 10(2). — P. 117–120.
21. Ohta K., Ohyama S., Takahashi T. et al. Usefulness of intraperitoneal administration of cisplatin using a reservoir for advanced gastric cancer complicated by peritoneal dissemination // 3rd International gastric cancer congress, Seoul, April 27–30, 1999. — P. 98.
22. Ott K., Nekarda H., Schenk U. et al. Efficacy of intravenous chemotherapy (CTX) on immunocytochemically detected free peritoneal tumour cells (FPTC) in neoadjuvant treated gastric cancer // 4th International gastric cancer congress, New York, April 29–May 2, 2001. — P. 30.
23. Pestieau S. R., Esquivel J., Schnake K. J. et al. Carrier solutions impact on pharmacokinetics of intraperitoneal chemotherapy in a rat model // 3rd International gastric cancer congress, Seoul, April 27–30, 1999. — P. 100.
24. Sautner T., Hofbauer F., Depisch D. et al. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12(5). — P. 970–974.
25. Shigeoka H., Okuno K., Tanaka A. et al. Adjuvant perioperative intraperitoneal chemotherapy for high-risk gastric cancer: result of randomized clinical trial // 4th International gastric cancer congress, New York, April 29–May 2, 2001. — P. 439.
26. Sugarbaker P. H. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of resectable gastric cancer // 4th International gastric cancer congress, New York, April 29–May 2, 2001. — P. 336.
27. Takahashi T., Hagiwara A., Shimotsu M. Intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles for patients with advanced gastric cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1994. — Vol. 20(2). — P. 183–184.
28. Tsujitani S., Watanabe A., Abe Y. et al. Intraperitoneal administration of cisplatin and etoposide during surgery for patients with gastric cancer // *Anticancer Res.* — 1993. — Vol. 13(6B). — P. 2497–2499.
29. Ueno M., Yamada Y., Takahama Y. et al. The significance of CDDP intraperitoneal administration for advanced gastric cancer // 4th International gastric cancer congress, New York, April 29–May 2, 2001. — P. 441.

30. Wile A. G., Dileo S. K., Gossett D. A. *et al.* Intraperitoneal cisplatin with sodium thiosulfate protection in rats with intestinal anastomoses // J. Surg. Oncol. — 1993. — Vol. 52(4). — P. 265—268.
31. Yonemura Y. A new treatment strategy for peritoneal dissemination — peritonectomy intraoperative chemo-hyperthermia, and EPIC // 4th International gastric cancer congress, New York, April 29—May 2, 2001. — P. 335.
32. Yonemura Y. Contemporary approaches toward cure of gastric cancer. — Kanazawa, 1996. — 197 p.
33. Yonemura Y., Fujimura T., Fushida S. *et al.* Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination // World J. Surg. — 1991. — Vol. 15. — P. 530—536.
34. Yoo C. H., Noh S. H., Shin D. W. *et al.* Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) for advanced gastric cancer // 3rd International gastric cancer congress, Seoul, April 27—30, 1999. — P. 103.
35. Yu W. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer: A final report // 4th International gastric cancer congress, New York, April 29—May 2, 2001. — P. 334.

Поступила 21.06.2003

M. I. Davydov, S. N. Nered, A. A. Klimenkov, M. I. Ter-Ovanesov, Yu. V. Buydenok

TODAY NOTION OF THE ROLE OF INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN GASTRIC CANCER

N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

This paper is an overview of various intraperitoneal chemotherapy modalities in gastric cancer. It analyzes results of intraperitoneal chemotherapy as administered early postoperatively and/or intraoperatively in combination with hyperthermic perfusion to prevent and treat peritoneal carcinomatosis. Survival rates following intraperitoneal chemotherapy are compared with those in the control. Main hope is placed on combination of cytoreduction surgery, chemohyperthermal perfusion of the abdomen and early postoperative intraperitoneal chemotherapy. Intraperitoneal chemotherapy is low toxic and provides objective response in a number of patients with peritoneal carcinomatosis. Further study will help to assess the value of this approach in disease prevention.

Key words: intraperitoneal chemotherapy, gastric cancer, intraperitoneal chemohyperthermal perfusion.