

**ВНУТРИБРЮШНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Зайцев Д.А., Натха А.С., Беляев М.А., Хамид А.Х., Вовин К.Н., Купенская Т.В.,
Вервекин И.В., Свечкова А.А., Захаренко А.А.

*ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ*

Резюме

Рак желудка является третьим в мире в структуре смертности от онкологических заболеваний и часто характеризуется перитонеальной диссеминацией, как единственным проявлением метастатического процесса. При выявлении карциноматоза брюшины медиана выживаемости у таких пациентов крайне мала, а системное химиотерапевтическое лечение малоэффективно.

Внутрибрюшная химиотерапия давно доказала свою эффективность в лечении определенных заболеваний с распространением по брюшине. Все чаще проводятся клинические исследования об эффективности регионарных методик при карциноматозе брюшины у пациентов с диагнозом рака желудка. Основными методиками являются различные варианты гипертермической внутрибрюшной химиоперфузии (открытый, закрытый и лапароскопический HIPEC), а также сравнительно новая методика аэрозольной внутрибрюшной химиотерапии под давлением (PIRAC). Однако показания к применению различных методик внутрибрюшной химиотерапии до сих пор не регламентирована, а эффективность их применения в конкретных клинических случаях требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: регионарная химиотерапия, внутрибрюшная химиотерапия, аэрозольная химиотерапия, рак желудка, карциноматоз, перитонеальная диссеминация, HIPEC, PIRAC.

INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN GASTRIC CANCER (REVIEW)

Zaitsev D.A., Natha A.S., Belyaev M.A., Khamid A.H., Vovin K.N., Kupenskaya T.V.,
Vervekin I.V., Svechkova A.A., Zakharenko A.A.

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

Abstract

Gastric cancer is a third cause of cancer related death worldwide. It often diagnosed with a peritoneal carcinomatosis as the only metastatic site in advanced disease. Patients with carcinomatosis have extremely low survival. Systemic chemotherapy shows low efficacy.

Intraperitoneal chemotherapy seems to be promising in treatment of peritoneal diseases. More clinical trials of regionary methods are ongoing in the treatment of gastric cancer peritoneal carcinomatosis. The most common regionary treatment is HIPEC and PIPAC - a novel intraperitoneal chemotherapy method. However, the indications for various intraperitoneal chemotherapy methods are still unclear in gastric cancer, and its effectiveness require further study.

Key words: regionary chemotherapy, intraperitoneal chemotherapy, aerosol chemotherapy, gastric cancer, carcinomatosis, peritoneal dissemination, HIPEC, PIPAC.

Введение.

Рак желудка - третий в структуре смертности от онкологических заболеваний во всем мире, и является причиной смерти более 750000 людей ежегодно [1].

Перитонеальная диссеминация встречается в 30% случаев выявленного распространенного рака желудка [2], а медиана выживаемости у таких больных составляет 4–6 месяцев без 5-летней выживаемости [3]. Выявление злокачественных клеток в перитонеальных смывах при отсутствии признаков видимых узлов по брюшине трактуется как метастатическое заболевание (стадия M1) и имеет схожие прогнозы с макроскопически видимым карциноматозом. Согласно современным клиническим рекомендациям, лечение таких пациентов, как и метастатического заболевания, заключается в паллиативной химиотерапии, химиолучевой терапии и поддерживающей терапии [4-6].

К сожалению, из-за особенностей гематоперитонеального барьера эффективность системной химиотерапии при перитонеальном карциноматозе ограничена. Общая выживаемость пациентов с карциноматозом на фоне системной химиотерапии достигает 5–11 месяцев [7-11]. Хирургическое лечение карциноматоза в сочетании с системной химиотерапией также не показало достаточной эффективности – в исследовании REGATTA не выявлено преимущество в группе хирургического лечения по сравнению с группой паллиативной химиотерапии [12].

Применение различных методик регионарной терапии при карциноматозе брюшины у больных раком желудка могло бы изменить ситуацию в лучшую сторону. Одними из таких методик являются различные варианты внутрибрюшной химиотерапии – внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия (HIPEC), аэрозольная внутрибрюшная химиоперфузия под давлением (PIRAC) и другие. Так, HIPEC в комбинации с циторедуктивными оперативными вмешательствами является золотым стандартом в лечении псевдомиксомы и мезотелиомы брюшины, а также у некоторых пациентов с колоректальным раком и раком яичников с перитонеальной диссеминацией [13-15].

Имеются ли показания для применения регионарных методик при раке желудка и какое место в комплексном лечении пациентов с метастатическим раком желудка они занимают?

Гипертермическая внутрибрюшинная химиоперфузия (HIPEC).

Рассматривается применение гипертермической химиоперфузии в качестве **профилактической терапии** при радикальных операциях по поводу местнораспространенных опухолей желудка. Как известно, риск перитонеальной диссеминации у радикально прооперированных пациентов с опухолями T3/4, пораженными лимфатическими узлами, низкой дифференцировкой опухоли и диффузным инфильтративным ростом достигает 15–46% [16-17]. Самые свежие работы по данному направлению были опубликованы в 2019 году. Так, Yageta и др. провели исследование на 37 пациентах, которым проводилась радикальная операция и профилактический HIPEC [18]. У 29 человек была выявлена послеоперационная стадия pT4a, у 8 – pT4b. Медиана общей выживаемости составила 34 месяца, 1-летняя выживаемость - 91,7%, а безрецидивная выживаемость достигла 82,3%. В другой работе, Beeharry и др. провели рандомизированное клиническое исследование (РКИ) с участием 80 пациентов с местнораспространенным раком желудка [19]. В данном исследовании было 2 группы пациентов – те, которым выполнялась гастрэктомия D2 вместе с HIPEC с цисплатином в дозировке 50 мг/м² в течение 60 минут, и группа только хирургического лечения (гастрэктомия D2). В группе HIPEC выявлено значимо большая 3-летняя безрецидивная выживаемость (93% против 65%) и более низкая частота рецидива по брюшине (3% против 23%).

В систематическом анализе 2016 года Feingold и др. наибольшая эффективность профилактических режимов была достигнута с использованием Митомидина С [20]. Мета-анализ выполненный Desiderio и др. в 2017 году включал 1810 пациентов с местнораспространенным раком желудка – 9 РКИ и 9 нерандомизированных исследований – из них 731 выполнялась гастрэктомия с сочетанием с HIPEC, а 1079 только гастрэктомия [21]. В данном анализе не было выявлено значимая разница в 1-летней общей выживаемости, тогда как значимая разница выявлена в 3-х и 5-летней выживаемости, показывая преимущество группы HIPEC (RR 0.71, p=0.03 и RR 0.82, p=0.01). Также HIPEC показал преимущество в частоте рецидива по брюшине (RR 0.63, p<0.01). Однако не было выявлено разницы в частоте местных рецидивов, появления метастазов в печени и других отдаленных локализациях.

В настоящее время выполняется 2 РКИ на тему профилактического HIPEC – GASTRICHIP [22] и PREVENT [23]. В первом исследовании периоперационная системная химиотерапия и гастрэктомия D2 дополняется профилактическим HIPEC с

оксалиплатином. Во втором исследовании при рандомизации 1:1 пациенты делятся на 2 группы – те, которым проводится предоперационно и послеоперационно системная химиотерапия по схеме FLOT, оперативное лечение и HIPEC с цисплатином в дозе 75 мг/м² в течение 90 минут, и группа без профилактического HIPEC.

Следующий вариант применения HIPEC в качестве **неoadъювантной терапии**. Yonemura и др. в 2017 году опубликовали работу, в которой 53 пациентам выполнялся лапароскопический вариант HIPEC. Эффективность 2-х сеансов неoadъювантного лапароскопического HIPEC с комбинацией Доцетаксела и Цисплатина оценивалась динамикой индекса перитонеального карциноматоза (PCI) и перитонеальных смывов. В исследовании наблюдалось значимое снижение PCI (с медианы в 14,2 до медианы в 11,8 ко второму сеансу HIPEC), а положительное цитологическое исследование перитонеальных смывов становилось отрицательным в 68% случаев [24]. Badgwell и др. в 2021 году опубликовали свое исследование II фазы. В нем они выполняли пациентам с перитонеальным карциноматозом от при раке желудка лапароскопический HIPEC, от 1-го до 5-ти сеансов. У 7-ми из 19 пациентов удалось добиться макро- и микроскопического исчезновения перитонеальной диссеминации после последнего цикла HIPEC. Пациенты достигли медианы общей выживаемости в 16,1 неделю после циторедуктивной операции и HIPEC [25].

Наиболее частое применение HIPEC получил **в сочетании с циторедуктивной хирургией**. Первые сообщения об использовании HIPEC в адъювантном режиме при распространенном раке желудка появились еще в 1988 году [17], и в дальнейшем это направление активно развивалось. В 2011 году было опубликовано первое РКИ, выполненное Yang и др., где сравнивались группы циторедуктивной операции (ЦРО) в комбинации с HIPEC и только циторедуктивной операции [26]. В каждую группы было рандомизировано по 34 пациента (всего 68). HIPEC проводился с препаратами Цисплатин и Митомицин С при 43 градусах Цельсия в течение 60-90 минут. Первичной точкой была безрецидивная выживаемость, которая составила 6,5 месяцев в группе только циторедуктивной операции против 11,0 месяцев в группе HIPEC ($p = 0.046$), а 3-летняя выживаемость составила 0% и 5,9% соответственно. Серьезные побочные явления были схожи в обеих группах (11.7% в ЦРО, 14.7% в ЦРО + HIPEC). Еще одно РКИ было опубликовано в 2014 году Rudloff и др. В нем сравнивались группы, которым проводилась только системная химиотерапия ($n=7$, FOLFOXIRI) и циторедуктивная операция с комбинации с закрытым HIPEC (Оксалиплатин, внутривенное введение 5-ФУ и Лейковорина, экспозиция 30 минут при 41 градусе Цельсия) и последующей системной

химиотерапией (n=9, FOLFOXIRI) [27]. Медиана выживаемости составила 11,3 месяца в группе с HIPEC и 4,3 месяца в группе только системной химиотерапии, 4 из 9-ти пациентов в группе HIPEC прожили более 1 года, 2 более 2 лет, и 1 более 4 лет. В группе только химиотерапевтического лечения никто не пережил отметку в 11 месяцев. Все пациенты, которые прожили более 1 года, имели PCI менее 15, и им было выполнена полная циторедукция во время операции (CC0). В дополнение, в данном исследовании отмечались значимо более высокая частота послеоперационных осложнений, чем в каких-либо других исследованиях – до 88% серьезных осложнений, 44% частота повторных операций и 11% 90-дневная летальность.

Были опубликованы данные 3-х национальных регистров. В 2010 году Glehen и др. опубликовали Французский регистр, который включал 159 пациентов из 15 центров [28]. В нем отмечается медиана общей выживаемости 9,2 месяца и до 13% 5-летняя выживаемость. Если выполнена полная циторедукция (CC0), то медиана выживаемости увеличивалась до 15 месяцев. Авторы рекомендовали не выполнять циторедуктивные вмешательства в комбинации с HIPEC тем, у кого PCI более 12 из-за отсутствия значимого различия в результатах выживаемости с пациентами, получающими системную химиотерапию. В 2019 году был опубликован Испанский регистр. Он содержал данные о лечении 88 пациентов из 7 различных центров [5]. Медиана общей выживаемости составила 21,2 месяца, а 3-летняя выживаемость – 30,9%. В данном исследовании PCI менее 6 привел к значимо лучшим результатам медианы выживаемости – 26,1 месяц против 18,9 у тех, у кого PCI был больше 6. Потому авторы предложили пороговое значения PCI равное 7. Сравнительно недавно, в 2020 году были опубликованы данные Немецкого регистра. Исследование Rau и др. включало 235 пациентов из 38 центров [29]. Медиана выживаемости составила 13 месяцев для тех, кто прошел циторедуктивную операцию и HIPEC. Послеоперационные осложнения встречались в 17%, смертность составила 5%. Результаты экспертных центров были значимо выше (16 месяцев против 12 месяцев для менее профильных центров). Пациенты с PCI менее 6 имели значимо лучшие значения медианы выживаемости (18 месяцев против 5 месяцев для пациентов с PCI более 6).

В 2019 году было опубликовано крупное многоцентровое ретроспективное Французское исследование CYTO-SHIP, которое проводилось с 1989 по 2014 год. Vonnat и др. в своем исследовании сравнивали 2 группы – 180 пациентов которым выполнялась циторедуктивная операция с HIPEC, и 97 пациентов которым выполнялось только циторедуктивное вмешательство [30]. Медиана выживаемости в группе с HIPEC

составила 18,8 месяцев против 12,1 месяца в группе только циторедуктивной хирургии, а 5-летняя выживаемость 19,9% и 6,4% соответственно. Безрецидивная выживаемость составила 14 месяцев в группе с HIPEC против 8 месяцев в группе только оперативного лечения. Значимой разницы в частоте осложнений получено не было. В 2021 году Rau и др. опубликовали результаты РКИ GASTRIPEC, которое было досрочно остановлено ввиду низкой скорости набора пациентов. 105 пациентов были рандомизированы в 2 группы – циторедуктивная операция с HIPEC и только оперативное лечение. Медиана общей выживаемости была одинакова в обеих группах и составила 14,9 месяцев, послеоперационные осложнения и нежелательные явления также значимо не различались. Однако, в группе с HIPEC выявлен значимый прирост безрецидивной выживаемости – до 7,1 месяца против 3,5 в группе с только хирургическим лечением.

На текущий момент проводится одно РКИ - PERISCOPE II. Это Датское исследование, которое оценивает эффективность циторедуктивной хирургии в сочетании с HIPEC с Оксалиплатином и Доцетакселом у пациентов с ограниченным перитонеальным карциноматозом (PCI менее 7) в сравнении с системной химиотерапией. Планируется включение 182 пациентов, а первичной контрольной точкой является 5-летняя выживаемость.

В роли **паллиативной терапии** HIPEC отлично справляется со злокачественными асцитами. Еще в 80-х годах Fujimoto и др. заметили, что после выполнения HIPEC асцит у пациентов регрессирует [19]. К сегодняшнему дню имеется несколько исследований, которые подтверждают отличные результаты применения лапароскопического HIPEC в лечении злокачественных асцитов. В данных исследованиях отмечается средний койко-день равный 2 и клиническое разрешение асцита практически у всех пациентов в течение 2-4 недель без значимых послеоперационных осложнений и летальности [32-33]. Обзор сделанный Facchiano и др. показывает, что у 50% больных раком желудка развивается асцит, который в 95% случаев может быть купирован даже одним сеансом лапароскопического HIPEC [34].

Аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия под давлением (PIRAC).

Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением – сравнительно новая методика среди всех способов регионарного лечения. Это способ доставки химиопрепарата на поверхность брюшины, который эффективен за счет размеров частиц аэрозоля при распылении под высоким давлением – тем самым значимо повышая глубину его проникновение в ткани. PIRAC был представлен в 2012 году, а позже разработано

коммерческое устройство (насадка для системы высокого давления) для создания необходимого аэрозоля - CapnoPen (CapnoMed, Zimmerн ob Rottweil, Германия) [34-35]. В основном, большинство существующих работ с применением РІРАС нацелены на его использование в качестве **паллиативной терапии**.

Reymond и др. в своем исследовании на 24 пациентах с перитонеальным карциноматозом от рака желудка отмечает объективный опухолевый ответ у 50% после РІРАС, и даже полный гистологический ответ у 25% [36]. Alyami и др. доложили об использовании РІРАС у 42 пациентов с нерезектабельным перитонеальным карциноматозом [37]. Была достигнута медиана выживаемости в 19,1 месяца, а послеоперационные осложнения составили всего 6,1%. Другое исследование выполненное Di Giorgio и др. подтверждает безопасность и эффективность РІРАС. У 28 пациентов было проведено 46 сеансов РІРАС (1,7 на человека). Морфологический ответ был получен у 61,5% (один пациент с полным ответом и 7 пациентов с частичным ответом) [38].

Несколько исследований изучали применение РІРАС совместно с системной химиотерапией. Одно из таких исследований проведено в России и опубликовано в 2018 году Хомяковым и др. Данное проспективное исследование II фазы, в котором 31 пациент с перитонеальным карциноматозом от рака желудка и средним РСІ 16 получили 4 цикла системной химиотерапии XELOX, затем РІРАС с Доксирубицином и Цисплатином, а в дальнейшем каждые 6 недель 2 курса XELOX между повторяющимися процедурами РІРАС, выявило отсутствие у этих пациентов серьезных нежелательных явлений, общую выживаемость 13 месяцев и значимый морфологический ответ у 60% [39].

Систематический обзор от Garg и др. выявил 129 пациента с перитонеальным карциноматозом от рака желудка получивших РІРАС (10 исследований, 2 из которых – исключительно с больными раком желудка) [40]. Данный обзор показал, что РІРАС является безопасной и легко-переносимой процедурой, с минимальной частотой послеоперационных осложнений, с перспективой остановки распространения перитонеального карциноматоза, а также со стабилизацией или улучшением качества жизни пациентов.

РІРАС великолепно подходит в контексте паллиативной или неоадьювантной терапии, однако результатов исследований пока недостаточно, чтобы говорить об его преимуществах над лапароскопическом НІРЕС, который имеет под собой уже весомую доказательную базу.

Активно продолжаются новые исследования о R1PAC. Одно из них - R1PAC EstoK 01 – сравнивает группы системного химиотерапевтического лечения и группу, в которой проводится 3 сеанса R1PAC с Оксалиплатином, между которыми проводится 2 курса внутривенной химиотерапии [41]. В работе 2 исследования по эскалации дозы химиопрепарата при R1PAC [42-43]. R1PAC GA 01 одно из текущих исследований с целью доказать безопасность и эффективность R1PAC с Доксорубицином и Цисплатином (3 сеанса R1PAC с 6-недельным интервалом) [44]. Еще одно РКИ проводится в Дании - R1PAC-OPC2. Оно оценивает эффективность R1PAC при карциноматозе брюшины как при раке желудка, так и других этиологий [45].

Заключение.

Применение различным методик регионарной терапии при распространенном раке желудка активно развивается за последние десятилетия. Появляются качественные РКИ, доказывающие эффективность методик H1PEC, систематические обзоры и мета-анализы с большим количеством пациентов. Активно проводятся клинические исследования по эффективности и безопасности сравнительно новой методики R1PAC, однако нет ни одного исследования, непосредственно сравнивающих эффективность H1PEC и R1PAC. А применение R1PAC в большинстве исследований ограничено лишь его паллиативной направленностью.

Благодаря различным сочетаниям регионарных методик стало возможно добиться значимого улучшения в лечении пациентов с карциноматозом брюшины при раке желудка. А при правильном отборе пациентов получается добиться 5-летней выживаемости у данной группы пациентов.

Необходимы дальнейшие исследования мультимодальных подходов в использовании регионарных методик при лечении рака желудка. Нехватка сравнительных, хорошо спланированных исследований различным методик внутрибрюшной химиотерапии позволит расширить спектр применения регионарных методик и улучшить онкологические результаты.

Список литературы:

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / *CA Cancer J Clin.* 2018. Vol. 68(6). P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Thomassen I., van Getzel Y.R., van Ramshorst B., Luyer M.D., Bosscha K., Neinhuijs S.W., Lemmens V.E., de Hingh I.H. Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin: A Population-Based Study on Incidence, Survival and Risk Factors / *Int J Cancer.* 2014. Vol. 134(3). P. 622–628. doi: 10.1002/ijc.28373
3. Gamboa A.C., Winer J.H. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer / *Cancers.* 2019. Vol. 11. P. 1662. doi: 10.3390/cancers11111662
4. Macrì A., Morabito F. The use of intraperitoneal chemotherapy for gastric malignancies / *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019. Vol. 19. P. 879-88. doi: 10.1080/14737140.2019.1671189
5. Manzanedo I, Pereira F, Rihuete Caro C, Pérez-Viejo E., Serrano Á., Gutiérrez Calvo A., Regueira F.M., Casado-Adam Á., Cascales-Campos P.A., Arteaga X., García-Fadrique A., Gómez Sanz R., López García A., Zozaya G., Arjona Á., Gil Martínez J. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: Multicenter Study of Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (GECOP) / *Ann Surg Oncol.* 2019. Vol. 26. P. 2615-2621. doi: 10.1245/s10434-019-07450-4.
6. Rihuete Caro C., Manzanedo I., Pereira F., Carrion-Alvarez L., Serrano Á., Pérez-Viejo E. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis / *Eur J Surg Oncol.* 2018. Vol. 44. P. 1805-1810. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.036.
7. Oh S.Y., Kwon H.C., Lee S., Lee D.M., Yoo H.S., Kim S.H., Jang J.S., Kim M.C., Jeong J.S., Kim H.J. A Phase II Study of Oxaliplatin with Low-dose Leucovorin and Bolus and Continuous Infusion 5-Fluorouracil (Modified FOLFOX-4) for Gastric Cancer Patients with Malignant Ascites / *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 37. P. 930–935. doi: 10.1093/jjco/hym131
8. Shirao K., Boku N., Yamada Y., Yamaguchi K., Doi T., Goto M., Nasu J., Denda T., Hamamoto Y., Takashima A., Fukuda H., Ohtsu A. Randomized Phase III Study of 5-

Fluorouracil Continuous Infusion vs. Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil Therapy in Far Advanced Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis (JCOG0106) / *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 43. P. 972–980. doi: 10.1093/jjco/hyt114

9. Yamao T., Shimada Y., Shirao K., Ohtsu A., Ikeda N., Hyodo I., Saito H., Iwase H., Tamura T., Yamamoto S., Yoshida S. Phase II Study of Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil Chemotherapy against Peritoneally Disseminated Gastric Cancer with Malignant Ascites: A Report from the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 Trial / *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 34. P. 316–322. doi: 10.1093/jjco/hyh063

10. Muro K., Chung H.C., Shankaran V., Geva R., Catenacci D., Gupta S., Eder J.P., Golan T., Le D.T., Burtneess B., McRee A.J., Lin C.C., Pathiraja K., Lunceford J., Emancipator K., Juco J., Koshiji M., Bang Y.J. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): A multicentre, open-label, phase 1b trial / *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. P. 717–726. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3

11. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S., Majlis A., Constenla M., Boni C., Rodrigues A., Fodor M., Chao Y., Voznyi E., Risse M.L., Ajani J.A. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin plus Fluorouracil Compared with Cisplatin and Fluorouracil as First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group / *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 4991–4997. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429

12. Fujitani K., Yang H.K., Mizusawa J., Kim Y.W., Terashima M., Han S.U., Iwasaki Y., Hyung W.J., Takagane A., Park D.J., Yoshikawa T., Hahn S., Nakamura K., Park C.H., Kurokawa Y., Bang Y.J., Park B.J., Sasako M., Tsujinaka T. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): A phase 3, randomised controlled trial / *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. P. 309–318. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7

13. Yan T.D., Welch L., Black D., Sugarbaker P.H. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma / *Ann Oncol.* 2007. Vol. 18. P. 827-834. doi: 10.1093/annonc/mdl428

14. Verwaal V.J., Bruin S., Boot H., van Slooten G., van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus

systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer / *Ann Surg Oncol*. 2008. Vol. 15. P. 2426-2432. doi: 10.1245/s10434-008-9966-2

15. Sugarbaker P.H. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? / *Lancet Oncol*. 2006. Vol. 7. P. 69-76. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70539-8

16. Chu D.Z., Lang N.P., Thompson C., Osteen P.K., Westbrook K.C. Peritoneal Carcinomatosis in Nongynecologic Malignancy. A Prospective Study of Prognostic Factors / *Cancer*. 1989. Vol. 63. P. 364–367. doi: 10.1002/1097-0142(19890115)63:2<364::aid-cncr2820630228>3.0.co;2-v

17. Fujimoto S., Shrestha R.D., Kokubun M., Ohta M., Takahashi M., Kobayashi K., Kiuchi S., Okui K., Miyoshi T., Arimizu N. Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion Combined With Surgery Effective for Gastric Cancer Patients With Peritoneal Seeding / *Ann Surg*. 1988. Vol. 208(1). P. 36–41. doi: 10.1097/00000658-198807000-00005

18. Yarema R., Mielko J., Fetsych T., Ohorchak M., Skorzevska M., Rawicz-Pruszyński K., Mashukov A., Maksimovsky V., Jastrzębski T., Polkowski W., Gyrya P., Kovalchuk Y., Safiyan V., Karelin I., Kopetskiy V., Kolesnik O., Kondratskiy Y., Paskonis M. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Combined Treatment of Locally Advanced and Intraperitoneally Disseminated Gastric Cancer: A Retrospective Cooperative Central Eastern European Study / *Cancer Med*. 2019. Vol. 8. P. 2877–2885. doi: 10.1002/cam4.2204

19. Beeharry M.K., Zhu Z.L., Liu W.T., Yao X.X., Yan M., Zhu Z.G. Prophylactic HIPEC With Radical D2 Gastrectomy Improves Survival and Peritoneal Recurrence Rates for Locally Advanced Gastric Cancer: Personal Experience from a Randomized Case Control Study / *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19. P. 932. doi: 10.1186/s12885-019-6125-z

20. Feingold P.L., Kwong M.L., Davis J.L., Rudolf U. Adjuvant Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Gastric Cancer at Risk for Peritoneal Carcinomatosis: A Systematic Review / *J Surg Oncol*. 2017. Vol. 115(2). P. 192–201. doi: 10.1002/jso.24476

21. Desiderio J., Chao J., Melstrom L., Warner S., Tozzi F., Fong Y., Parisi A., Woo Y. The 30-Year Experience-A Meta-Analysis of Randomised and High-Quality non Randomised Studies of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment of Gastric Cancer / *Eur J Cancer*. 2017. Vol. 79. P. 1–14. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.030

22. Glehen O., Passot G., Villeneuve L., Vaudoier D., Bin-Dorel S., Boschetti G., Piaton E., Garofalo A. GASTRICHIP: D2 Resection and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Locally Advanced Gastric Carcinoma: A Randomized and Multicenter Phase III Study / BMC Cancer. 2014. Vol. 14. P.183. doi: 10.1186/1471- 2407-14-183
23. Götze T.O., Piso P., Lorenzen S., Bankstahl U.S., Pauligk C., Elshafei M., Amato G., Reim D., Bechstein W.O., Königsrainer A., Mönig S.P., Rau B., Schwarzbach M., Al-Batran S.E. Preventive HIPEC in Combination With Perioperative FLOT Versus FLOT Alone for Resectable Diffuse Type Gastric and Gastroesophageal Junction Type II/III Adenocarcinoma - the Phase III "PREVENT"- (FLOT9) Trial of the AIO /CAOGI /ACO / BMC Cancer. 2021. Vol. 21(1). P. 1158. doi: 10.1186/ s12885-021-08872-8
24. Yonemura Y., Ishibashi H., Hirano M., Mizumoto A., Takeshita K., Noguchi K., Takao N., Ichinose M., Liu Y., Li Y. Effects of Neoadjuvant Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Neoadjuvant Intraperitoneal/Systemic Chemotherapy on Peritoneal Metastases from Gastric Cancer / Ann Surg Oncol. 2017. Vol. 24. P. 478-485. doi: 10.1245/s10434-016-5487-6
25. Badgwell B., Ikoma N., Murphy M.B., Wang X., Estrella J., Roy-Chowdhuri S., Das P., Minsky B.D., Lano E., Song S., Mansfield P., Ajani J. A Phase II Trial of Cytoreduction, Gastrectomy, and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion With Chemotherapy for Patients With Gastric Cancer and Carcinomatosis or Positive Cytology / Ann Surg Oncol. 2021. Vol. 28(1). P. 258–264. doi: 10.1245/s10434-020-08739-5
26. Yang X.J., Huang C.Q., Suo T., Mei L.J., Yang G.L., Cheng F.L., Zhou Y.F., Xiong B., Yonemura Y., Li Y. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial / Ann. Surg. Oncol. 2011. Vol. 18. P. 1575–1581. doi: 10.1245/s10434-011-1631-5
27. Rudloff U., Langan R.C., Mullinax J.E., Beane J.D., Steinberg S.M., Beresnev T., Webb C.C., Walker M., Toomey M.A., Schrump D., Pandalai P., Stojadinovic A., Avital I. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: Results of the GYMSSA trial: Gastric Cancer Multimodal Therapy / J. Surg. Oncol. 2014. Vol. 110. P. 275–284. doi: 10.1002/jso.23633

28. Glehen O., Gilly F.N., Arvieux C., Cotte E., Boutitie F., Mansvelt B., Bereder J.M., Lorimier G., Quenet F., Elias D. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy / *Ann Surg Oncol.* 2010. Vol. 17. P. 2370-2377. doi: 10.1245/s10434-010-1039-7
29. Rau B., Brandl A., Piso P., Pelz J., Busch P., Demtröder C., Schüle S., Schlitt H.J., Roitman M., Tepel J., Sulkowski U., Uzunoglu F., Hünnerbein M., Hörbelt R., Ströhlein M., Beckert S., Königsrainer I., Königsrainer A. Peritoneal metastasis in gastric cancer: Results from the German database / *Gastric Cancer.* 2020. Vol. 23. P. 11–22. doi: 10.1007/s10120-019-00978-0
30. Bonnot P.E., Piessen G., Kepenekian V., Decullier E., Pocard M., Meunier B., Bereder J.M., Abboud K., Marchal F., Quenet F., Goere D., Msika S., Arvieux C., Pirro N., Wernert R., Rat P., Gagnière J., Lefevre J.H., Courvoisier T., Kianmanesh R., Vaudoyer D., Rivoire M., Meeus P., Passot G., Glehen O. Cytoreductive Surgery with or without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer with Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis / *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. P. 2028–2040. doi: 10.1200/JCO.18.01688
31. Facchiano E., Scaringi S., Kianmanesh R., Sabate J.M., Castel B., Flamant Y., Coffin B., Msika S. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer / *Eur J Surg Oncol.* 2008. Vol. 34. P. 154–158. doi: 10.1016/j.ejso.2007.05.015
32. Valle M., Van der Speeten K., Garofalo A. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multi-institutional retrospective analysis in 52 patients: Laparoscopic HIPEC Is a Safe and Effective / *J Surg Oncol.* 2009. Vol. 100. P. 331–334. doi: 10.1002/jso.21321
33. Facchiano E., Risio D., Kianmanesh R., Msika S. Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Indications, Aims, and Results: A Systematic Review of the Literature / *Ann Surg Oncol.* 2012. Vol. 19. P. 2946–2950. doi: 10.1245/s10434-012-2360-0
34. Solaß W., Hetzel A., Nadiradze G., Sagynaliev E., Reymond M.A. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device / *Surg Endosc.* 2012. Vol. 26. P. 1849–1855. doi: 10.1007/s00464-012-2148-0

35. Solass W., Kerb R., Mürdter T., Giger-Pabst U., Strumberg D., Tempfer C., Zieren J., Schwab M., Reymond M.A. Intraperitoneal Chemotherapy of Peritoneal Carcinomatosis Using Pressurized Aerosol as an Alternative to Liquid Solution: First Evidence for Efficacy / *Ann Surg Oncol*. 2014. Vol. 21. P. 553–559. doi: 10.1245/s10434-013-3213-1
36. Nadiradze G., Giger-Pabst U., Zieren J., Strumberg D., Solass W., Reymond M.A. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) With Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis / *J Gastrointest Surg*. 2016. Vol. 20. P. 367–373. doi: 10.1007/s11605-015-2995-9.
37. Alyami M., Bonnot P.E., Mercier F., Laplace N., Villeneuve L., Passot G., Bakrin N., Kepenekian V., Glehen O. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Unresectable Peritoneal Metastasis from Gastric Cancer / *Eur J Surg Oncol*. 2021. Vol. 47(1). P. 123–127. doi: 10.1016/j.ejso.2020.05.021
38. Di Giorgio A., Schena C.A., El Halabieh M.A., Abatini C., Vita E., Strippoli A., Inzani F., Rodolfo E., Romanò B., Pacelli F., Rotolo S. Systemic Chemotherapy and Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): A Bidirectional Approach for Gastric Cancer Peritoneal Metastasis / *Surg Oncol*. 2020. Vol. 34. P. 270–275. doi: 10.1016/j.suronc.2020.05.006
39. Khomyakov V., Ryabov A., Ivanov A., Bolotina L., Utkina A., Volchenko N., Kaprin A. Bidirectional chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis combining intravenous XELOX with intraperitoneal chemotherapy with low-dose cisplatin and Doxorubicin administered as a pressurized aerosol: An open-label, Phase-2 study (PIPAC-GA2) / *Pleura Peritoneum*. 2016. Vol. 1. P. 159–166. doi: 10.1515/pp-2016-0017
40. Garg P.K., Jara M., Alberto M., Rau B. The Role of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy in the Management of Gastric Cancer: A Systematic Review / *Pleura Peritoneum*. 2019. Vol. 4(1):20180127. doi: 10.1515/pp-2018-0127
41. Eveno C., Jouvin I., Pocard M. PIPAC EstoK 01: Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy With Cisplatin and Doxorubicin (PIPAC C/D) in Gastric Peritoneal Metastasis: A Randomized and Multicenter Phase II Study / *Pleura Peritoneum*. 2018. Vol. 3(2):20180116. doi: 10.1515/pp-2018-0116
42. Kim G., Tan H.L., Chen E., Teo S.C., Jang C.J.M., Ho J., Ang Y., Ngoi N.Y.L., Chee C.E., Lieske B., Shabbir A., Wang L.Z., So J.B.Y., Yong W.P. Study Protocol: Phase 1 Dose Escalating Study of Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) With

Oxaliplatin in Peritoneal Metastasis / Pleura Peritoneum. 2018. Vol. 3(3):20180118. doi: 10.1515/pp-2018-0118

43. Dumont F., Senellart H., Pein F., Campion L., Glehen O., Goere D., Pocard M., Thibaudeau E. Phase I/ II Study of Oxaliplatin Dose Escalation via a Laparoscopic Approach Using Pressurized Aerosol Intraperitoneal Chemotherapy (PIPOX Trial) for Nonresectable Peritoneal Metastases of Digestive Cancers (Stomach, Small Bowel and Colorectal): Rationale and Design / Pleura Peritoneum. 2018. Vol 3(3):20180120. doi: 10.1515/pp-2018-0120

44. Struller F., Horvath P., Solass W., Weinreich F.J., Strumberg D., Kokkalis M.K., Fischer I., Meisner C., Königsrainer A., Reymond M.A. Feasibility, Efficacy and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) With Cisplatin and Doxorubicin in Patients With Gastric Cancer and Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial (PIPAC-Ga01) / Ther Adv Med Oncol. 2019. Vol. 11:1758835919846402. doi: 10.1177/1758835919846402

45. Graversen M., Detlefsen S., Asmussen J., Mahdi B., Fristrup C., Pfeiffer P., Mortensen M.B. Treatment of peritoneal carcinomatosis with Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy—PIPAC-OPC2 / Pleura Peritoneum. 2018. Vol. 3(2):20180108. doi: 10.1515/pp-2018-0108