

РАК ШЛУНКА З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Р.Р. Ярема

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра онкології та медичної радіології (зав. - проф. Т.Г. Фецич)

Реферат

Місцево-поширений рак шлунка з високим ризиком інтраперитонеального метастазування характеризується несприятливим прогнозом. Після радикальних хірургічних втручань більшість таких хворих гинуть внаслідок прогресування захворювання протягом перших двох років. Превалюючим типом прогресування та основною причиною смерті хворих на рак шлунка є імплантаційне метастазування.

Матеріал та методи. Проведено огляд літературних джерел стосовно проблеми особливостей перебігу та сучасних методів лікування хворих на рак шлунка з високим ризиком метакронного карциноматозу очеревини.

Результати й обговорення. Визначальними факторами ризику розвитку карциноматозу очеревини у таких хворих є: інвазія серозної оболонки шлунка пухлиною, наявність пухлинних клітин в змивах з очеревини, великий розмір пухлини з широким ураженням серозної оболонки, інфільтративний тип росту пухлини, гістологічні варіанти раку шлунка схильні до імплантаційного метастазування (низько-, недиференційована та персневидноклітинна аденокарцинома), а також метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Системна хімотерапія не забезпечує ефективної ерадикації субклінічного карциноматозу очеревини у хворих на місцево-поширений рак шлунка. Надії на підвищення ефективності комбінованого лікування сьогодні пов'язують із зміною шляхів введення хіміопрепаратів та застосуванням методів модуляції хімотерапевтичного впливу

Висновок. Абсолютна більшість хворих на місцево-поширений рак шлунка з високим ризиком імплантаційного метастазування характеризуються наявністю субклінічної перитонеальної дисемінації на момент первинної діагностики. Протягом останніх років змінюється парадигма лікування таких хворих - все частіше застосовується комбінація хірургічних втручань з використанням гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії в ад'ювантному режимі, що є альтернативою раніше прийнятому виключно хірургічному способу лікування.

Ключові слова: рак шлунка, метакронний карциноматоз очеревини, інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія

Abstract

GASTRIC CANCER WITH HIGH RISK OF INTRAPERITONEAL PROGRESSION: SPECIAL FEATURES OF THE COURSE AND CURRENT TREATMENTS

R.R. YAREMA

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. Locally advanced gastric cancer with high risk of intraperitoneal progression is characterized by a poor prognosis. After radical surgery most of these patients die as a result of disease progression during the first two years. Prevailing type of progression and a major cause of death in patients with gastric cancer is implantation metastasis.

Methods. The review of the literature concerning the problems of peculiarities and modern methods of treatment of patients with gastric cancer and high risk of metachronous peritoneal carcinomatosis was performed.

Results. Determining risk factors for peritoneal carcinomatosis in such patients include: serosal invasion of gastric tumor; presence of tumor cells in peritoneal washings; large tumor size with wide serous lesions; infiltrative type of tumor growth; histological variants of gastric cancer prone to implantation metastasis; and metastatic lesions in regional lymph nodes. Systemic chemotherapy does not provide effective eradication of subclinical peritoneal carcinomatosis in patients with locally advanced gastric cancer. Hopes to improve the efficiency of the combined treatment are now associated with a change in routes of administration of chemotherapy and the use of modulation techniques of chemotherapy exposure.

Conclusion. The majority of patients with locally advanced gastric cancer with high risk of implantation metastases are characterized by the presence of subclinical peritoneal dissemination at the time of initial diagnosis. In recent years, the paradigm of treating such patients has changed - a combination of surgery using hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in adjuvant treatment is increasingly introduced, which is an alternative to surgical treatment and significantly improves survival.

Keywords: gastric cancer, metachronous peritoneal carcinomatosis, hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion

Вступ

Місцево-поширений рак шлунка (РШ) (Т3-4 N+ M0) характеризується несприятливим прогнозом [1]. Відтак, навіть після радикальних втручань більшість хворих гинуть внаслідок прогресування захворювання протягом перших двох років [2]. Превалюючим типом прогресування РШ є імплантаційне метастазування [3, 4], що ймовірно відбувається через наявність мікроскопічного пулу злоякісних клітин по очеревині на момент хірургічного втручання [5] чи перитонеальної ди-

семінації процесу інтраопераційно [6]. Так, метахронний карциноматоз очеревини (КО) розвивається після радикальної операції у 50% пацієнтів з пухлинною інвазією серозної оболонки шлунка [7]. Карциноматоз очеревини є основною причиною смерті хворих на РШ, при середній медіані виживання 6 міс після діагностики інтраперитонеального рецидиву [8].

Проблема інтраперитонеального метахронного прогресування РШ після операційного лікування супроводжує хірургію шлунка починаючи від перших втручань з приводу раку та залишається актуальною до сьогодні. Так відомо, що після історичної резекції шлунка Т. Більрота у 1881 році хвора прожила 4 місяці і загинула від прогресування хвороби; при аутопсії окрім метастазів у печінці виявлено розповсюджені метастази у сальнику [9].

Згідно з сучасними літературними даними КО розвивається у 38-60% хворих після радикального хірургічного лікування РШ [10, 11]. Визначальними факторами ризику розвитку КО у таких хворих є: інвазія серозної оболонки шлунка пухлиною [12], наявність пухлинних клітин в змивах з очеревини [13], великий розмір пухлини з широким ураженням серозної оболонки [4, 14], інфільтративний тип росту пухлини [15], гістологічні варіанти РШ схильні до імплантаційного метастазування [16], а також метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів [17].

Глибина пухлинної інвазії стінки порожнистого органу, без сумніву, є визначальним фактором імплантаційного метастазування. Інвазія серозної оболонки шлунка є самостійним несприятливим прогностичним фактором, що визначає можливість дисемінації пухлинних клітин по черевній порожнині та швидкий фатальний прогноз [14, 18]. Так, за даними F. Roviello зі співав. [17] інтраперитонеальний рецидив після хірургічного лікування розвинувся у 69% хворих з інвазією серозної оболонки та дифузним типом РШ. Категорії T4a/4b (інвазія серозної оболонки/вростання в сусідні органи - згідно TNM класифікації 7 перегляду 2009 р. [19]) статистично вірогідно корелюють з рівнем інтраперитонеального прогресування та різким зниженням виживання [20]. Проте, навіть у випадках без інвазії серозної оболонки шлунка метахронний КО розвивався у 37% хворих [21]. Механізми інтрапе-

ритонеального прогресування у цьому випадку можуть бути пов'язані як з міграцією пухлинних клітин через неуражені шари стінки шлунка, так і з інтраопераційною їх дисемінацією під час пересічення лімфатичних судин при виконанні лімфаденектомії [22]. Чіткий зв'язок розвитку КО після радикальних операцій та глибини інвазії первинної пухлини шлунка продемонстровано у дослідженні С.Н. Неред [23]: при пухлинах pT1 частота інтраперитонеального рецидиву становила 12,5%, pT2 - 29,6%, при проростанні серозної оболонки вона експоненційно зростала до 46,2%. Окрім того, глибина інвазії впливала також на тривалість безрецидивного періоду - при pT1 пухлинах середня тривалість життя до виявлення КО складала 54,7 міс, тоді як при pT4a - 19,8 міс. Метахронний карциноматоз очеревини на тлі інших шляхів прогресування РШ характеризується найкоротшим безрецидивним періодом [24].

Незалежним негативним фактором прогнозу місцево-поширеного РШ є наявність вільних пухлинних клітин в черевній порожнині [25]. При цитологічному дослідженні змивів з очеревини у хворих з T4a/4b пухлинами ракові клітини виявляють у 10% [13] - 44% [26] випадків. За даними E. Vando зі співав. [25] у 5% хворих без макроскопової інвазії серозної оболонки шлунка були позитивні змиви з очеревини. Закономірно, що існує тісна кореляція між площею ураження серозної оболонки шлунка та частотою позитивних цитологічних висновків. Так, за даними M. Iseguchi зі співав. [27] при площі ураження очеревини шлунка менше 10 см² вільні пухлинні клітини виявляють у змивах у 17,3% випадків, тоді як при площі ураження більше 20 см² - у 68,5%. У спостереженнях N. Kaibara зі співав. [26] також відмічено достовірну різницю позитивних змивів з очеревини у хворих з площею ураження "серози" шлунка до 10 см² та більше 20 см² - 22% та 72% відповідно. За даними Y. Adachi зі співав. [28] 5-річне виживання хворих з діаметром пухлини менше та більше 10 см становить 42% та 14% відповідно. На думку E. Vando зі співав. [25] незалежним предикторним фактором перитонеального рецидиву РШ є інфільтрація серозної оболонки більше 2,5 см в діаметрі. Найвища частота метахронного КО спостерігається при тотальному циркулярному ураженні шлунка - 64,9% [23], що найчастіше супроводжує неди-

ференційовану та персневидноклітинну карциноми [29].

Розширення об'єму лімфодисекції при хірургічному лікуванні РШ може сприяти інтраперитонеальній дисемінації пухлинних клітин, особливо у випадках широкого лімфогенного поширення первинної пухлини [23]. Із іншого боку, швидкий розвиток метакронного КО нівелює позитивний вплив розширеного об'єму лімфаденектомії D2 на виживання, який на сьогодні набуває стандартного характеру. Показано, що виконання операцій з D2-лімфаденектомією при формах РШ з високим ризиком імплантаційного метастазування не призводить до підвищення рівня виживання [4].

Таким чином, наявність вільних пухлинних клітин в порожнині очеревини визначає чітко окреслений несприятливий прогноз для хворих - жоден з пацієнтів після радикального хірургічного лікування не проживає 3-річного періоду спостереження [30]. Так, за матеріалами D. Ventrem зі співав. [13] медіана загального виживання хворих з "позитивною цитологією" інтраопераційних змивів з очеревини становить 14,8 міс, тоді коли при негативному цитологічному висновку вона становить 98,5 міс. M. La Torre зі співав. [22] повідомляють про медіану виживання 19 міс у хворих з позитивними змивами з очеревини на фоні 38 міс - у хворих з негативними змивами. Тому, на думку багатьох авторів, наявність пухлинних клітин в змивах з очеревини хворих на РШ є ознакою дисемінації пухлини, що визначає паліативний характер лікування незалежно від об'єму виконаного втручання [31]. Відтак, згідно з клінічною класифікацією Японської асоціації з раку шлунка (Japanese Gastric Cancer Association - JGCA), на відміну від TNM-класифікації Міжнародного протиракового союзу (UICC) в редакції 2002 року, таких хворих беззаперечно стратифіковано до IV стадії захворювання [32]. Тому, інтраопераційні цитологічні дослідження перитонеальних змивів в Японії сьогодні є рутинною процедурою. В редакції 7 перегляду TNM-класифікації (UICC) 2009 року, вперше за багато років введено категорію перитонеальних змивів, позитивний характер котрих відтепер також розцінюються як ознака віддаленого метастазування [19].

Для оцінки ступеню ризику імплантацій-

ної дисемінації необхідно брати до уваги гістологічну будову та макроскопову форму росту первинної пухлини. В структурі особливостей метастазування у хворих на місцево-поширений РШ з прогресуванням захворювання після хірургічного лікування імплантаційні метастази найчастіше розвиваються при персневидноклітинному (65%), недиференційованому та низькодиференційованому (52-54%) раках. Високо- та помірнодиференційована аденокарцинома рідко супроводжує КО (17,3 - 27%), проте, приховує високий ризик гематогенного метастазування у печінку (47,9 - 52%), в той час коли при персневидноклітинному раку метастази у печінку спостерігаються лише у 9,6% випадків [33]. Гістологічна форма РШ впливає також на терміни розвитку прогресування захворювання, так, найнижчими рівнями безрецидивного виживання (11-14,5 міс) характеризуються пацієнти з низькодиференційованою аденокарциномою, персневидноклітинним та недиференційованим раком [21].

Підвищеним ризиком імплантаційного метастазування характеризується дифузний або скірозний тип РШ за класифікацією Lauren - 31% спостережень супроводжувався КО, тоді як при так званому кишковому або диференційованому типі дисемінація по очеревині спостерігалась у 6% пацієнтів. При цьому не виявлено чіткої різниці частоти лімфогенного метастазування двох типів РШ [28]. Стосовно ризику імплантаційної дисемінації свідчить також макроскопова форма РШ. Так, I тип РШ за класифікацією Borjmann (1926) (екзофітна пухлина) супроводжується КО у 6,2% хворих з прогресуванням захворювання, II тип (блюдцеподібний рак) - у 23,4%, III тип (виразково-інфільтративний рак) - у 48,1% та IV тип (дифузно-інфільтративний рак) - у 61,4% хворих [23].

Таким чином, місцево-поширений РШ з високим ризиком імплантаційного метастазування у значній кількості хворих на момент діагностики супроводжується субклінічною перитонеальною дисемінацією, про що свідчить маніфестація КО вже протягом перших місяців чи років після лікування. Тому, очевидно, що такі хворі потребують комбінованих методів лікування.

Тривалий час сподівання на ад'ювантну хіміотерапію РШ не знаходили підтвердження у рандомізованих дослідженнях [34]. Так, два мета-

аналізи рандомізованих досліджень попередніх років не продемонстрували зростання виживання при застосуванні системної ад'ювантної хіміотерапії у хворих на резектабельний РШ [35, 36]. Проте, у 2006 р. опубліковано результати дослідження MAGIC [10], у якому вдалося достовірно підвищити 5-річне виживання з 23% до 36% у хворих, яким проводили доопераційну та післяопераційну хіміотерапію ECF порівняно з групою хірургічного лікування. Даний підхід на сьогодні є національним стандартом лікування РШ у Великобританії та деяких країнах Євросоюзу. При детальному аналізі повідомлення видно, що відсоток пацієнтів з високим ризиком імплантаційного метастазування у досліджуваних групах є незначним - частка хворих з пухлиною діаметром більше 8 см становила близько 20%. У північно-американському мультицентровому дослідженні SWOG 9008 (INT 0116) пацієнтів рандомізовано на хірургічне лікування і комплексне лікування в об'ємі післяопераційної хіміотерапії фторурацил/лейковорин до-, під час та після променевої терапії (СВД 45 Гр). В досліджуваній групі пацієнтів відмічено зростання 5-річного виживання на 15% [11]. Частка пацієнтів з T4a пухлинами в досліджуваних групах була презентабельною (становила близько 60%), проте, закінчити комплексне лікування в повному об'ємі змогли лише 64% хворих внаслідок токсичності лікування. На сьогодні така терапія РШ є стандартною у США та Канаді. В Японії національний стандарт лікування РШ базується на результатах рандомізованого дослідження ACTS-GC опублікованих S. Sacuramoto зі співав. у 2007 р., що засвідчили зростання 3-річного виживання на 10% у групі пацієнтів, які отримували системну ад'ювантну хіміотерапію S1 [37]. Окрім того, у дослідній групі отримано статистично достовірне зниження частоти метакронних лімфогенних та перитонеальних метастазів, проте, частота імплантаційного метастазування знизилась незначно (з 15,8% в групі хірургічного лікування до 11,2% в групі комбінованого лікування).

У 2007 р. оприлюднено результати II фази клінічного дослідження застосування неоад'ювантної хіміотерапії S1 + цисплатин у хворих на місцево-поширений РШ 3 - 4 типу за Wotmann (JCOG 0210-study) - 3-річне виживання досягнуте у 26% пацієнтів [38]. При застосуванні цієї

ж схеми хіміотерапії у хворих на "серозопозитивний" РШ досягнуто 3-річне виживання на рівні 43% [39], проте, патоморфологічно інвазію серозної оболонки підтверджено лише у 61% досліджуваних пацієнтів.

Таким чином, системна хіміотерапія не забезпечує ефективної ерадикації субклінічного КО у хворих на місцево-поширений РШ з високим ризиком імплантаційного прогресування. До потенційних факторів, що зумовлюють досить невисокі результати комбінованого лікування таких хворих, зараховують відносно низьку чутливість РШ до хіміотерапевтичного впливу та підведення неадекватних доз препаратів безпосередньо до пухлинних мікродепозитів у черевній порожнині [40].

Оскільки рак шлунка є відносно хіміорезистентною пухлиною, надії на підвищення ефективності комбінованого лікування сьогодні пов'язують із зміною шляхів введення хіміопрепаратів та застосуванням методів модуляції хіміотерапевтичного впливу [41].

Перше повідомлення про внутрішньочеревний спосіб проведення хіміотерапії опубліковане у 1955 р. А. S. Weisberger зі співав. [42]. Перше повідомлення щодо інтраперитонеальної хіміотерапії з приводу РШ опубліковано Т. Kimura у 1979 р. [43]. Комбінацію інтраперитонеального введення хіміопрепаратів та локальної гіпертермії вперше застосував американський хірург J. S. Spratt зі співав. у 1980 р. для лікування хворого на псевдоміксому очеревини [44]. Пізніше такий метод лікування отримав назву інтраопераційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії (ПВХ), та в англомовній літературі - hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Фармакокінетичні дослідження показали, що при внутрішньочеревному введенні цитостатиків великої молекулярної маси (мітоміцин, цисплатин, доксорубіцин та ін.), внаслідок існування очеревинно-плазматичного бар'єру, градієнт їх концентрації залишається високим протягом тривалого часу, що дозволяє створювати високу концентрацію хіміопрепаратів у черевній порожнині при низькій системній токсичності [45].

Перспективним напрямком використання ПВХ в онкології є її застосування в ад'ювантному режимі у хворих на місцево-поширений РШ з високим ризиком імплантаційного прогресування

[46]. Так, S. Fujimoto зі співав. [47] представили результати комбінованого лікування 71 хворого на РШ з високим ризиком імплантаційного метастазування з використанням ІГВХ (мітоміцин, 90 хв при 44,0 - 45,0°C), що дозволило досягнути показників 2-, 4- та 8-річного виживання в досліджуваній групі на рівні 88%, 76% та 62%, тоді як в контрольній групі виживання склало 77%, 58% та 49%, відповідно.

Результати контрольованого рандомізованого дослідження ефективності застосування розширеної гастректомії в комбінації з ІГВХ в ад'ювантному режимі (мітоміцин 30 мг + цисплатин 300 мг, 90 хв при 42,0 - 43,0 °C) представлені Y. Yonemura зі співав. [48]. У групі комбінованого лікування 5-річне виживання зафіксовано на рівні 61% на фоні 42% виживання групи хірургічного лікування. Автори роблять висновок щодо ефективності ІГВХ як методу профілактики розвитку КО після радикального хірургічного лікування хворих на РШ.

J.Y. Kim зі співав. [49] виявили, що при виконанні втручань з перигастральною лімфаденектомією D1 частота внутрішньочеревного рецидиву складала 33,3%, тоді як при виконанні лімфодисекції D2 вона зростала до 46,7%, що автори пов'язують з інтраперитонеальною дисемінацією пухлинних клітин при пересіченні значної кількості лімфатичних протоків. Однак, при виконанні втручань з лімфодисекцією D2 та проведенні ІГВХ не відмічено жодного випадку розвитку метакронного КО та отримано найвищі показники віддалених результатів лікування. Частота інтраперитонеального рецидиву РШ при застосуванні ІГВХ після радикальних втручань за даними різних авторів становить від 0-5% до 39%, тоді як в групі контролю - 48-59% [49, 47]. У 2004 р. Кохрейнівським співтовариством проведено мета-аналіз 11 проспективних рандомізованих досліджень ефективності застосування ад'ювантної внутрішньочеревної хіміотерапії у радикально оперованих хворих на місцево-поширений РШ [50]. У загальній сукупності дослідження охопило 1161 пацієнта. Мета-аналіз показав статистично вірогідну перевагу комбінованого лікування порівняно із групою контролю. Найвищі результати загального та безрецидивного виживання отримано при проведенні ІГВХ.

У 2007 р. опубліковано результати іншого

мета-аналізу рандомізованих досліджень ад'ювантної внутрішньочеревної хіміотерапії резектабельного РШ, в якому проведено кооперований аналіз результатів лікування понад 1,6 тис хворих в рамках 13 рандомізованих досліджень з найвищими рівнями доказовості, відібраних зі 106 знайдених в літературі повідомлень [51]. Результати мета-аналізу засвідчили, що проведення ІГВХ самостійно чи в комбінації з нормотермічною внутрішньочеревною хіміотерапією асоціюється із статистично вірогідним зростанням виживання пацієнтів.

Таким чином, підсумовуючи дані літератури можна стверджувати, що абсолютна більшість хворих на місцево-поширений РШ з високим ризиком імплантаційного метастазування характеризуються наявністю субклінічної перитонеальної дисемінації на момент первинної діагностики, що визначає швидкий фатальний прогноз для таких пацієнтів. Протягом останніх років змінюється парадигма лікування місцево-поширеного РШ - все частіше застосовується комбінація хірургічних втручань з використанням ІГВХ в ад'ювантному режимі, що є альтернативою раніше прийнятому виключно хірургічному способу лікування та вірогідно підвищує виживання хворих.

Література

1. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ et al: Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998, 228 (4), 449-461.
2. Lim L, Michael M, Mann GB, Leong T: Adjuvant therapy in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23(25), 6220-6232.
3. Yoo CH, Noh SH, Shin DW et al: Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000, 87 (2), 236-242.
4. Nered S.N., Klimenkov A.A. Surgical treatment of gastric cancer with a high risk of implantation metastasis. *Questions Oncology* 2005, 51 (1): 75-80. Russian: (Перед С.Н., Клименков А.А. Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования. *Вопросы Онкологии* 2005; 51 (1): 75-80).
5. Koga S, Kaibara N, Itsuka Y et al: Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells in gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984, 108, 236-238.
6. Van den Toole P, Van Rossen E, Van Eijck C et al. Reduction of peritoneal trauma by using non surgical gauze leads to less implantation metastases of spilled tumour cells. *Ann Surg* 1998, 227 (2), 242-248.
7. Chen S, Cai MY, Chen YB et al: Serosa-penetration in human T4aN0M0 gastric carcinoma correlates with worse prognosis after D2 gastrectomy. *Chin Med J* 2012, 125 (6),

- 1158-1162.
8. Maekawa S, Saku M, Maehara Y et al. Surgical treatment for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1996, 43 (7), 178-186.
 9. Arhelger SW: Advances in diagnosis and management of gastric cancer: II. Trends in the management of gastric cancer. *CA Cancer J Clin* 1957, 7, 161-170.
 10. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006, 355 (1), 11-20.
 11. MacDonald JS, Malley SR, Benedetti J et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001, 345 (10), 725-730.
 12. Wu CW, Lo Wu SS, Shen KH et al: Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg* 2003, 27 (2), 153-158.
 13. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M et al: The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005, 12 (5), 347-353.
 14. Saito H, Kuroda H, Matsunaga T et al: Prognostic indicators in node-negative advanced gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2010, 101 (7), 622-625.
 15. Maehara Y, Hasuda S, Koga T et al: Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000, 87 (3), 353-357.
 16. Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G et al: Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. *World J Surg* 2002, 26 (9), 1160-1165.
 17. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G et al: Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003, 90 (9), 1113-1119.
 18. Li H, Zhang SW, Liu J et al: Review of clinical investigation on recurrence of gastric cancer following curative resection. *Chin Med J* 2012, 125 (8), 1479-1495.
 19. Sobin L.H. TNM: Classification of malignant tumors / Trans. from english. and scientific. ed. A.I. Shchegolev, E.A. Dubov, K.A. Pavlov. - M.: Logosphere 2011. - 304 p. Russian (Собин Л.Х. TNM: Классификация злокачественных опухолей / пер. с англ. и науч. ред. А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов. - М.: Логосфера, 2011. - 304 с).
 20. Schwarz RE, Zagala-Nevarez K: Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2002, 9 (4), 394-400.
 21. Skoropad V.Y., Berdov B.A. Influence of the morphological structure of stomach cancer on patterns of recurrence and metastasis. *Questions Oncology* 2009, 55 (1): 60-65. Russian: (Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Влияние морфологического строения рака желудка на закономерности развития рецидивов и метастазов. *Вопросы Онкологии* 2009; 55 (1): 60-65).
 22. La Torre M, Ferri M, Giovagnoli MR et al: Peritoneal wash cytology in gastric carcinoma. Prognostic significance and therapeutic consequences. *Eur J Surg Oncol* 2010, 36 (10), 982-986.
 23. Nered S.N. Surgical and combined treatment of gastric cancer with a high risk of implantation metastasis and resected gastric cancer: Author. dis. on scientific. degree Dr. med. sciences: special. 14.00.14 "Oncology" / S.N. Nered. - Moscow, 2004. - 21 p. Russian (Неред С.Н. Хирургическое и комбинированное лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования и рака резецированного желудка: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.14 "Онкология" / С.Н. Неред. - Москва, 2004. - 21 с).
 24. D'Ugo D, Persiani R, Ojetti V et al: Prediction of lymph node metastasis in gastric cancer. The 8th International gastric cancer congress (IGCC): abstract book. - Krakow (Poland), 2009, 58.
 25. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y et al: Intraoperative lavage for cytological examination in 1297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999, 178 (3), 256-262.
 26. Kaibara N, Iitsuka Y, Kimura A et al: Relationship between the area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1987, 60 (1), 136-139.
 27. Ikeguchi M, Kondou A, Oka A et al: Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur J Surg* 1995, 161, 581-586.
 28. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M et al: Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000, 89 (7), 1418-1424.
 29. Skoropad V.Y., Berdov B.A. Clinico-morphological parallels in patients with gastric cancer. *Questions Oncology* 2009, 55 (2): 165-170. Russian: (Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Клинико-морфологические параллели у больных раком желудка. *Вопросы Онкологии* 2009; 55 (2): 165-170).
 30. Fukagawa T, Katai H, Saka M et al: Significance of lavage cytology in advanced gastric cancer patients. *World J Surg* 2010, 34 (3), 563-568.
 31. Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D et al: Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. *Surg Oncol* 1992, 1 (5), 341-346.
 32. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric cancer. - 2nd English ed. *Gastric Cancer* 1998, 1 (1), 10-24.
 33. Nered S.N., Klimenkov A.A., Stilidi I.S. Signet-ring cell gastric cancer: clinical and morphological aspects, the results of surgical treatment and prognosis. *Questions Oncology* 2006, 52 (3): 294-300. Russian: (Неред С.Н., Клименков А.А., Стилиди И.С. Перстневидноклеточный рак желудка: клинико-морфологические аспекты, результаты хирургического лечения и прогноз. *Вопросы Онкологии* 2006; 52 (3): 294-300).
 34. Ohtsu A, Yoshida S, Saijo N: Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West. *J Clin Oncol* 2006, 24 (14), 2188-2196.
 35. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC et al: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993, 11 (8), 1441-1447.
 36. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B: Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J*

- Surg 2002, 168 (11), 597-608.
37. Sacuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007, 357 (18), 1810-1820.
 38. Fujitani K, Sasako M, Iwasaki Y et al: A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically respectable type 4 and large type 3 gastric cancer: JCOG 0210. *J Clin Oncol* 2007, 25, 4609 abstract. [2007 ASCO Meeting proceedings (post-meeting edition)].
 39. Yoshikawa T, Omura K, Kobayashi O et al: A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by D2/D3 gastrectomy for clinically serosa-positive gastric cancer (JACCRO GC-01 study). *Eur J Surg Oncol* 2010, 36 (6), 546-551.
 40. Sugarbaker PH, Yonemura Y: Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology* 2000, 58 (2), 96-107.
 41. Chua TC: Progress in the combined modality management of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2010, 102 (7), 728-729.
 42. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP: Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *J Am Med Assoc* 1955, 159 (18), 1704-1707.
 43. Kimura T, Koyama Y: Preventive chemotherapy after radical operations in stomach cancer. *Adv Med Oncol* 1979, 9, 255-268.
 44. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M et al: Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980, 40 (2), 256 - 260.
 45. Dedrick RL: Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1985, 12 (3), 1 - 6.
 46. De Roover A, Detroz B, Detry O et al: Adjuvant hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) associated with curative surgery for locally advanced gastric carcinoma. An initial experience. *Acta Chir Belg* 2006, 106 (3), 297-301.
 47. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T et al: Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999, 85 (3), 529-534.
 48. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T et al: Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterol* 2001, 48 (42), 1776-1782.
 49. Kim JY, Rhew CH, Kim KS et al: Controlled clinical trial for the gastric carcinoma patients underwent surgery plus IHCP. The 3th International gastric cancer congress (IGCC): abstract book. - Seoul (Korea) 1999, 106.
 50. Xu DZ, Zhan YQ, Sun XW et al: Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004, 18, 2727-2730.
 51. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH et al: A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for respectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007, 14 (10), 2702-2713.