

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С КАНЦЕРОМАТОЗОМ БРЮШИНЫ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ (обзор литературы)

Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Тюляндин С.А.

Онкологическое отделение лекарственного лечения (химиотерапевтического)
№2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
(ул. Миклухо-Маклая, д.21, корп.3, Москва, 117198, Россия)

Изолированное поражение метастазами брюшины при раке толстой кишки встречается у 1,8% пациентов. Данный тип опухолей характеризуется определенными фенотипическими и молекулярно-генетическими особенностями, что определяет особенности течения заболевания и, соответственно, выбор лечения методов больных. В настоящем обзоре литературы наряду с описанием основных положений патогенеза заболевания рассмотрены чувствительность и специфичность различных методов диагностики поражения брюшины при раке толстой кишки, выбора системной терапии, необходимости выполнения хирургического удаления метастазов и проведения внутривнутрибрюшной гипертермической химиоперфузии.

[Ключевые слова: рак толстой кишки, метастазы по брюшине, перитонеальный карциноматоз, перитонеумэктомия, HIPEC, PIPEC, внутривнутрибрюшинная химиотерапия]

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Тюляндин С.А. Диагностика, лечение и прогноз у пациентов с канцероматозом брюшины при колоректальном раке (обзор литературы). *Колопроктология*. 2020; т.19, №4, с. 131-149. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-131-149>

DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AND PERITONEAL CARCINOMATOSIS (review)

Mikhail Yu. Fedyanin, Alexey A. Tryakin, Mikhail D. Ter-Ovanesov, Sergey A. Tyulyandin

Oncological department of chemotherapy #2 in Federal State Budgetary
Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of
the Ministry of Health of the Russian Federation, (Miklukho-Maklaya str., 21-3,
Moscow, 117198, Russia)

Isolated colorectal peritoneal metastases occur in 1.8% of patients. This type of tumor is characterized by certain phenotypic and molecular genetic characteristics, which determines the choice of specific treatment options. In this literature review, along with a description of the main principles of the pathogenesis of the disease, the sensitivity and specificity of various diagnostic methods for colorectal peritoneal lesions, the choice of systemic therapy, the need for peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion are considered.

[Key words: colorectal cancer, peritoneal metastases, peritoneal carcinomatosis, peritonectomy, HIPEC, PIPEC, intraperitoneal chemotherapy]

CONFLICTS OF INTERESTS: The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Tyulyandin S.A. Diagnostics, Treatment and Prognosis in Patients with Colorectal Cancer and Peritoneal Carcinomatosis (review). *Koloproktologiya*. 2020; v.19, no.4, pp. 131-149. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-131-149>

Адрес для переписки: Федянин М.Ю., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, кафедра онкологии и гематологии

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак уверенно входит в тройку лидеров в структуре онкозаболеваемости. Прогресс в лекарственной терапии, широкое применение комбинированных подходов в лечении распространенных форм заболевания привели к значимому улучшению отдаленных результатов в последние два десятилетия. Метастатическое поражение брюшины при раке толстой кишки отличается от остальных вариантов метастазирования как по патогенезу, так и по диагностике и подходам к лечению. Данная статья является обзором современных представлений об эпидемиологии, патогенезе и лечении больных колоректальным раком с метастатическим поражением брюшины.

Эпидемиология

Изучая частоту поражения брюшины как органа мишени для метастазов злокачественных опухолей, можем обратиться к канцер-регистру Швеции. Авторы работы, изучив данные аутопсий 179581 пациента, выявили поражение брюшины у мужчин - от 1% при раке легкого и предстательной железы, до 23% - при раке желудка. При раке толстой кишки поражение брюшины описано у 13%. Среди женщин: от 1% - при раке легкого, до 65% - при раке яичников; при раке толстой кишки – 16%. Если взять всех больных с метастазами по брюшине, то у мужчин рак толстой кишки находится на первом месте в качестве причины, и с возрастом доля его, как причина карциноматоза, увеличивалась. Среди женщин наблюдалась аналогичная тенденция - рак толстой кишки занимает второе место как причина перитонеального карциноматоза после рака яичников, однако к 1970-м годам доля карциноматоза брюшины, приходящегося на каждую нозологию, практически выравнивается [1]. С другой стороны, при выполнении хирургических вмешательств по поводу первичных опухолей толстой кишки метастазы по брюшине описываются у 5-10% больных [2-4]. Анализ индивидуальных данных пациентов, принимавших участие в рандомизированных проспективных исследованиях по лечению метастатического рака толстой кишки в базе ARCAD, показал, что перитонеальный карциноматоз встречается у 13% пациентов. При этом изолированное пора-

жение брюшины выявлено только у 1,8% больных [5]. Метастазы по брюшине при колоректальном раке чаще встречаются при муцинозном (48,2%) и перстневидноклеточном гистотипах (51,2%), нежели при обычной аденокарциноме (20,1%); при раке ободочной кишки (28,8%), в сравнении с опухолями прямой кишки (16,1%) [6]; при мутации в гене *BRAF* - 46% против 24% при диком фенотипе гена [7,8]. Franko с соавторами выявили, что для изолированного перитонеального поражения метастазами характерны не только мутация в гене *BRAF* (18% против 9%) и женский пол (46% против 37%), но и локализация первичной опухоли в проксимальных отделах толстой кишки (38% против 16%), метакхронный вариант метастазирования (67% против 34%) и низкий функциональный статус на момент диагностирования метастатического поражения (11% против 5%) в сравнении с метастазами в других органах [5].

Патогенез

Рассматривая биологические свойства рака толстой кишки, тропного к распространению по брюшине, следует вспомнить о его молекулярных подтипах. Напомним, что выделено 5 подтипов рака толстой кишки (CMS1 - иммунный, CMS2 - канонический, CMS3 - метаболический, CMS4 - мезенхимальный и не классифицируемые опухоли), которые характеризуются определенными клиническими, молекулярными и прогностическими отличиями [9].

В исследовании Ubink с соавторами в когорте больных с изолированным перитонеальным карциноматозом рака толстой кишки, которым проводилась циторедуктивная операция с HIPEC, в 60% наблюдений выявлен CMS4 подтип [10]. При этом в общей популяции пациентов частота данного подтипа находится на уровне всего 20% [9]. Данный мезенхимальный вариант опухолей характеризуется хромосомной нестабильностью, активацией TGFβ/VEGF сигналинга (стимулирует дифференцировку перитонеальных фибробластов и мезотелиальных клеток в активные миофибробласты [11]), гиперэкспрессией NOTCH3, высоким содержанием фибробластов и низким содержанием лимфоцитов. Более того, большинство опухолей в исследовании (79%) характеризовались наличием высокого процента стромального компо-

нента, что также является негативным прогностическим фактором [10].

Другая группа авторов выявила, что опухоли толстой кишки с изолированным поражением метастазами брюшины не экспрессируют маркеры стволовых опухолевых клеток (CD44, CD133, β -катенин), что определяет снижение способности клеток к эпителиально-мезенхимальному переходу и метастазированию в органы. То есть, другими словами, изолированный перитонеальный карциноматоз - это по-своему агрессивно текущие местно-распространенные опухоли, что говорит об уникальном фенотипе данной подгруппы рака толстой кишки [12]. Низкий процент экспрессии генов эпителиально-мезенхимального перехода в первичной опухоли (*ZEB1*, *ZEB2*, *CDH1*, *VIM* и *SNAI1*) при перитонеальном карциноматозе отмечен и в другой работе (всего у 35%). Однако в самих метастазах по брюшине экспрессия генов мезенхимально-эпителиального перехода была выявлена уже в 95% наблюдений. Последнее говорит об изменениях экспрессионного профиля опухоли в процессе развития клеток в условиях метастатической ниши в брюшине [13].

Интересно, что только единственная микро-РНК - *has-miR-31-5p* была ассоциирована с перитонеальным карциноматозом. Как выяснилось, гиперэкспрессия данной микроРНК при раке толстой кишки ингибирует эпителиально-мезенхимальный переход посредством подавления *c-MET*. Гиперэкспрессия других микро-РНК практически всегда определяет метастатический тропизм к другим органам. Это снова доказывает предыдущий тезис о молекулярных особенностях опухоли с тропизмом к изолированному поражению брюшины [14].

Другой особенностью метастазирования является доступ опухолевых клеток к сосудам, и, следовательно, если в опухоли выражен ангиогенез, то чаще наблюдаются поражение метастазами печени и легких. В опухолях с тропизмом к поражению брюшины, как было описано выше, выражен стромальный элемент и сосудистая плотность, соответственно, ниже. То есть ангиогенез при поражении брюшины не является ключевым стартовым компонентом патогенеза метастазирования. Кроме того, при *CMS4* подтипе рака толстой кишки ангиогенез определяется не классическим VEGF, а TGF β -опосредованным путем. В то же время в самих метастазах по брюшине дальнейший их рост может быть поддержан и классическим ангиогенезом [15], что подтверждается высокой концентрацией VEGF в асцитической жидкости. Хотя, справедливости ради нужно отметить, что концентрация VEGF в асцитической жидкости при раке толстой кишки минимальна в сравнении с большими раком желудка и раком яичников [16]. В то же время при метастатическом поражении брюшины раком толстой

кишки низкая концентрация VEGF в асцитической жидкости была ассоциирована с более благоприятным прогнозом [17].

В изучении развития метастазов в любом органе необходимо учитывать взаимодействия опухолевых клеток и клеток микроокружения. В контексте метастазирования по брюшине - это перитонеальные макрофаги, перитонеальные фибробласты и клетки мезотелия. Так инвазия в брюшину подразумевает распространение опухолевых клеток по эластической пластинке брюшины, что достигается созданием определенных условий со стороны клеток микроокружения.

Перитонеальные макрофаги создают первый барьер к распространению опухолевых клеток по брюшине вследствие секреции фактора некроза опухоли. С другой стороны, при формировании метастазов макрофаги могут приобретать фенотип M2 (обладающий иммуносупрессивным действием) за счет действия факторов, которые секретируются опухолевыми клетками (IL-6 и IL-10) и, тем самым, этот первый барьер может быть преодолен [18].

Клетки мезотелия, с одной стороны, участвуют в поддержании интраперитонеального гомеостаза, а, с другой - поддерживают колонизацию опухолевых клеток. После этого включаются в работу перитонеальные фибробласты, которые поддерживают рост метастазов, действуя как опухоль-ассоциированные клетки. Последние могут дифференцироваться из клеток мезотелия, механизм данного процесса пока неизвестен [19]. Субперитонеальные фибробласты могут способствовать процессам инвазии опухоли путем экспрессии генов (например, α -SMA), ассоциированных с сокращением (изменением формы) опухолевых клеток, что способствует их проникновению между клетками мезотелия [20].

CD90(+)/CD45(-) - фенотип небольшой субпопуляции мезотелиально-подобных клеток, выделенных из перитонеальной жидкости и обладающих характеристиками мезотелиальных стволовых клеток. В опытах на животных данный подтип клеток, имплантированный вместе с клетками рака желудка, способствовал формированию метастазов в брюшной полости путем экспрессии коллагена I типа, α -SMA, виментина и активации TGF- β , то есть они действовали подобно миофибробластам. Таким образом, они создавали приемлемые условия для появления и роста метастазов [21].

Еще одна группа клеток микроокружения, которые способствуют пролиферации и распространению опухолевых клеток по брюшине - перитонеальные адипоциты. Они действуют через интернализацию липидов, что может рассматриваться в качестве источника питательных веществ для опухолевых клеток. Отмечено, что только у животных с ожирением

перитонеальные клетки способствуют росту опухоли. Этот факт подчеркивает необходимость учитывать не только компоненты микроокружения в поддержании распространения опухоли по брюшине, но и факторы, ассоциированные с организмом [22].

Выявленные находки позволили в дальнейшем сформировать некоторые положения патогенеза перитонеального карциноматоза при раке толстой кишки, отличного от классического развития метастазирования в другие органы. Образование метастазов по брюшине включает следующие шаги:

1. отделение клеток от первичной опухоли и приобретение свойств подвижности;
2. клетки избегают апоптоза (апоптоз вследствие нарушения или отсутствия адгезии клетки);
3. прикрепление к поверхности брюшины;
4. инвазия в брюшину;
5. пролиферация клеток с формированием метастаза [23, 24].

Первый этап происходит в результате спонтанной эксфолиации опухолевых клеток при росте первичной опухоли через серозную оболочку кишки. Также клетки могут распространяться по лимфатическим сосудам за счет повышенного давления интерстициальной жидкости, попадать в брюшную полость при перфорации кишки, хирургических манипуляциях, сопровождающихся вскрытием опухоли, пересечении лимфатических и кровеносных сосудов, послеоперационных инфекционных осложнений вследствие несостоятельности кишечного анастомоза. Все эти ситуации ассоциированы с высоким риском прогрессирования и развитием метастазов по брюшине [15,19,23]. На молекулярном уровне происходит уменьшение экспрессии молекул адгезии (интегрины, кадгерин, селектины) и изменения в цитоскелете клетки. Для избежания апоптоза при перитонеальном карциноматозе активируются калекреин-зависимые пептидазы (например, KLK7), формируются кластеры опухолевых клеток, которые продолжают пролиферировать. Такой механизм отличается от гематогенного метастазирования, при котором опухолевые клетки механически защищаются, формируя комплексы с тромбоцитами [25,26]. Кроме этого, усиливается экспрессия Src - тирозинкиназы, принимающей участие во взаимодействии клетки и матрикса и межклеточных взаимодействиях, что также повышает устойчивость опухолевых клеток к апоптозу [27].

На этапе адгезии опухолевых клеток к поверхности брюшины начинают экспрессироваться интегрины (в частности, $\alpha2\beta1$), лиганды кинтегринам, протеогликаны, члены суперсемейства иммуноглобулинов (ICAV1, VCAM1, L1CAM), муцинов (например, MUC16) и EPCAM. В отличие от гематогенного метастазирования, где преобладают в процессах адгезии экспрессия CD44,

связывающая гиалуроновую кислоту; антигены крови sLea и sLex, связывающие селектины и компоненты экстрацеллюлярного матрикса, при перитонеальном распространении опухоли в процессах адгезии преимущественная роль отводится молекулам L1CAM и протеогликанам [23]. Однако точные различия на этом этапе между развитием имплантационного и гематогенного метастазирования неизвестны. В то же время необходимо подчеркнуть важность данного этапа в метастазировании по брюшине, так как не всегда свободно определяемые опухолевые клетки в брюшной полости приводят к формированию метастазов [23]. Интересно, что кроме молекулярного механизма формирования метастазов по брюшине, простая сила гравитации, перистальтика кишки, отрицательное давление вследствие работы диафрагмы [28], возможно, определяют преимущественную локализацию метастазов по брюшине: правый нижний квадрант, правый купол диафрагмы, гепатодуоденальная связка, большой сальник, висцеральная брюшина малого таза и париетальная брюшина [29]. Этап инвазии в брюшину включает экспрессию протеолитических ферментов (к примеру, группы металлопротеиназ: MMP2, MMP7, MMP9) опухолевыми клетками и стромальными клетками микроокружения. Кроме этого, отмечено, что опухолевые клетки способны вызывать апоптоз мезотелиальных клеток FAS-зависимым путем [30], а последние, в ответ на действие медиаторов воспаления, способны сокращаться и терять межклеточные контакты [31]. После инвазии опухолевые клетки не только должны выживать в новых условиях существования, но и поддерживать свою пролиферацию. На этом этапе, в отличие от гематогенного метастазирования, гиперэкспрессируется IGF-1, тогда как в очагах экстраперитонеальной локализации – проангиогенные факторы (VEGF, HIF-1 α) [25].

Диагностика

Диагностика метастатического поражения брюшины затруднена при любых онкологических нозологиях. Коупра с соавторами в 2019 году опубликовали систематический обзор диагностических возможностей различных методов визуализации в отношении выявления перитонеального карциноматоза при раке толстой кишки. Авторы включили в анализ 19 работ. В 6 исследованиях изучалась роль компьютерной томографии (КТ) [32]. Применение последней определяло чувствительность и специфичность в отношении выявления метастазов по брюшине на уровне 11-96% и 49-100%, соответственно [33-38]. Исследования отличались гетерогенностью полученных результатов, как в отношении размеров очагов, так и локализации. Наибольшая чувствительность для КТ описана для очагов в эпигастральной области

– до 67-98%, левого верхнего квадранта – до 40-86% и малого таза – до 60-73%. Наихудшие результаты по чувствительности описаны при поражении метастазами тонкой кишки (8-71%), области связки Трейца (20%). Если говорить о размерах, то чувствительность КТ при размерах очагов более 3 см составила 90-94%, а при размерах до 0,5 см – только 11-70%. Такой разброс данных в отношении небольших по размеру очагов, как пишут авторы обзора, может быть связан с различной методологией исследования – различная толщина срезов, а также расположением очагов [32]. Расчет индекса перитонеального карциноматоза (СТ-PCI) с помощью КТ был значимо ниже данных хирургической ревизии (S-PCI) только в 1 работе [33]. В других исследованиях выявлена корреляция между данными КТ и данными оперативного вмешательства по индексу PCI [35,37]. В другом метаанализе хоть и отмечена корреляция между СТ-PCI и S-PCI, тем не менее гиподиагностика распространённости поражения брюшины по данным КТ находится на уровне 12-33% [39].

Применение позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с КТ (ПЭТ/КТ) позволяет выявить метастазы по брюшине при раке толстой кишки с чувствительностью 85% и специфичностью 88% [40]. Прямое сравнение ПЭТ/КТ и КТ было сделано в 4 исследованиях. В двух работах ПЭТ/КТ уступала КТ по чувствительности – 82% против 91% [41], 57% против 82% [42]. В то же время в двух оставшихся исследованиях – обратная ситуация – чувствительность ПЭТ/КТ была выше, чем у КТ как в первичной диагностике метастазов по брюшине – 82,6% и 30% [43], так и в отношении выявления рецидива после перитонеумэктоми – 100% против 85,1% [44].

Таким образом, утверждать, что ПЭТ/КТ – лучший метод в выявлении метастазов по брюшине при раке толстой кишки, невозможно. Следует отметить, что такие противоречивые результаты могут быть связаны с особенностью муцинозных и перстневидноклеточных опухолей, которые в меньшей степени накапливают меченную радиоизотопом глюкозу [32]. Более того, метаанализ исследований по сравнению КТ и ПЭТ/КТ, проведенный Laghi с соавторами, не выявил значимых различий между методами в отношении выявления перитонеального карциноматоза. Однако численно, как отмечают авторы, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ была выше – 82% против 66% и 93% против 77%, соответственно [39]. При сравнении магниторезонансной томографии (МРТ), диффузно-взвешенной МРТ (МРТ-DWI), ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ в отношении выявления метастазов по брюшине при раке толстой кишки Brenndle с соавторами показали, что МРТ обладает самой низкой диагностической точностью – 46% против 47%, 57% и 66%, соответственно [45]. В исследовании

Satoh с соавторами, которое включало различные нозологии, в том числе и рак толстой кишки, чувствительность была выше у ПЭТ/КТ (89%) в сравнении с МРТ (56%) и мультidetекторной КТ (76%). При этом чувствительность МРТ-DWI была сопоставима с ПЭТ/КТ – 84%, однако проигрывало по положительной прогностической ценности – 72% против 93% [46]. Если же комбинировать МРТ и КТ, то повышается чувствительность КТ в отношении выявления метастазов по брюшине с 54% до 81% [47].

Парадоксально, что повышенный уровень СА-125 маркера рака яичников обладал более высокой чувствительностью и специфичностью в отношении поражения брюшины при раке толстой кишки в сравнении с результатами КТ, чего не удалось показать для РЭА [48].

Лапароскопия является неотъемлемым методом исключения перитонеального карциноматоза при операбельном раке желудка. Однако при раке толстой кишки большинство исследований отдает предпочтение лапаротомии в отношении диагностической точности выявления метастазов по брюшине и оценке PCI в сравнении со стандартной лапароскопией [49]. Разработка новых методов визуализации в процессе лапароскопии значимо повышает ее диагностические возможности – хромоэндоскопия (Flexiblespectral Imaging Color Enhancement) [50] и флуоресцентное окрашивание индоцианиновым зеленым с визуализацией в инфракрасном спектре [51-54]. Последний вариант позволяет повысить чувствительность с 72,4% до 96,9%; увеличивается и PCI с 7 до 10, при этом специфичность остается на уровне 60-100%. В то же время методика недостаточно эффективна при муцинозных опухолях [52].

Завершить раздел диагностики хочется рекомендациями по необходимости внедрения в клинику унифицированного протокола описания КТ при поражении метастазами рака толстой кишки брюшины, как это было предложено по примеру описания первичной опухоли прямой кишки [55], что позволит правильно планировать лечение на мультидисциплинарных консилиумах. Пример стандартизованного описания поражения брюшины реализован в алгоритме PAUSE, в котором описывается первичная опухоль и индекс перитонеального карциноматоза – “P”; наличие асцита и вовлечения передней брюшной стенки – “A”; неблагоприятные зоны поражения – “U”; вовлечение тонкой кишки и брыжейки – “S” и экстраперитонеальное поражение метастазами – “E”. Применение данного алгоритма позволяет повысить точность КТ в описании поражения брюшины [56]. Несмотря на стандартизацию, необходимо быть уверенным, что правильно соблюдается и протокол выполнения КТ в вашем учреждении. Обязательно применяется и внутривенное контрастирование, и

контрастирование *per os* нейтральным контрастным препаратом, что позволяет оценить состояние тонкой кишки и брыжейки. Рекомендуется применять толщину среза в 3 мм; за 15 минут до исследования принимать 750-1000 мл воды внутрь и за 15 минут до исследования вводить внутривенно контрастный препарат; затем получать изображения в артериальную и венозную фазы через 30 и 60 секунд после внутривенного контрастирования [32].

Критерии оценки распространенности поражения метастазами брюшины

Одна из первых классификаций по степени поражения метастазами брюшины была разработана для рака желудка Японским обществом по изучению данного вида опухоли в 1981. Она включала в себя следующие градации:

- P0/Cy1 – метастазы по брюшине не визуализируются, но определяются опухолевые клетки в жидкости после лаважа 200 мл физиологического раствора хлорида натрия;
- P1 – опухолевые импланты определяются в области, которая непосредственно прилежит к желудку (выше поперечной ободочной кишки), включая большой сальник;
- P2 – метастазы в яичниках или несколько разрозненных метастазов в дистальных отделах брюшной полости;
- P3 – множественные метастазы в дистальных отделах брюшной полости [57].

В 1994 году была опубликована универсальная система оценки поражения метастазами брюшины – индекс перитонеального карциноматоза Gilly, который включает оценку размеров и распространения очагов по брюшине:

- стадия 0 – нет макроскопических изменений;
- стадия 1 – очаги <5 мм, локализованного характера (1 область брюшной полости);
- стадия 2 – очаги <5 мм, диффузного характера;
- стадия 3 – локализованные или диффузно расположенные очаги размерами 5-20 мм;
- стадия 4 – локализованные или диффузно расположенные очаги размерами >20 мм [58].

Jacquet и Sugarbaker предложили разделить брюшную полость и таз на 13 областей: 4 пересекающиеся линии образовали 9 областей в брюшной полости и малом тазу, и отдельно тонкая кишка была разделена на 4 зоны. Оценка распространённости поражения метастазами брюшины возможна только при полном рассечении спаек и ревизии состояния и висцеральной и париетальной брюшины. Дополнительно оцениваются и размеры имплантов по брюшине: отсутствие очагов – LS0, до 0,5 см – LS1, до 5,0 см – LS2 и

более 5 см – LS3. Если имеется сливное, даже тонкое, поражение брюшины, переходящее с брюшной полости в таз, то присваивается индекс LS3. Первичная опухоль, которая потенциально может быть удалена, не включается в данный индекс [59]. Данный вариант оценки состояния брюшины наиболее часто применяется в исследованиях при раке толстой кишки. Противораковым институтом Нидерландов разработана упрощенная система подсчета перитонеального индекса. Размеры очагов по брюшине описываются как большие - >5 см, средние - от 1 до 5 см, маленькие - <1 см и отсутствие очагов в 7 областях брюшной полости: I - таз, II - правый нижний отдел живота, III - большой сальник, поперечная ободочная кишка, селезенка, IV - правая поддиафрагмальная область, V - левая поддиафрагмальная область, VI - подпеченочная область и зона малого сальника, VII - тонкая кишка и брыжейка тонкой кишки [60].

Эффективность системной терапии

Если рассматривать исследования по монотерапии фторурацилом, то медиана общей выживаемости пациентов с изолированным поражением брюшины метастазами рака толстой кишки составляла всего 6-8 месяцев [3]. Совокупный анализ исследований по изучению эффективности комбинации оксалиплатина с фторпиримидинами и иринотеканом с или без фторпиримидинов (N9741 и N9841) в первой линии показал преимущество оксалиплатин-содержащих схем лечения (ОР 0,62, $p=0,005$). Во второй линии эффективность FOLFOX и иринотеканом в данной группе пациентов не различалась (ОР 1,1, $p=0,321$) [61]. Возвращаясь к результатам анализа индивидуальных данных пациентов, принимавших участие в рандомизированных перспективных исследований по лечению метастатического рака толстой кишки в базе ARCAD, практически всем пациентам проводилась современная химиотерапия комбинациями фторпиримидинов с иринотеканом или оксалиплатином (FOLFIRI, FOLFOX), 15% проводилась терапия с включением антиангиогенных агентов, 10% - анти-EGFR моноклональных антител. Авторы показали, что пациенты с неперитонеальными метастазами с поражением только 1 органа ($n=4385$) имели наилучшую общую выживаемость в сравнении с пациентами с изолированным перитонеальным карциноматозом ($n=194$). При этом медиана общей выживаемости при изолированном поражении легких составила 24,6 месяца против 19,1 месяцев при изолированном поражении печени и 16,3 месяцев – брюшины. Эти различия были наиболее выражены в популяции пациентов, которым проводилась дополнительно терапия таргетными препаратами (ОР 0,43-0,54). При этом медиана общей выживаемости в этой группе пациентов при изолированном поражении брюшины

составила 17,1 месяца против 19,3 месяцев при изолированном экстраперитонеальном метастазировании. В то же время при сравнении общей выживаемости пациентов с изолированным поражением брюшины и пациентов с поражением метастазами 2 и более органов, за исключением брюшины (n=3385), отличий получено не было (ОР 0,99, 95% ДИ 0,82-1,2, p=0,957). Так же как и не различалась выживаемость пациентов с изолированным карциноматозом брюшины и пациентов при сочетании поражения брюшины с метастазами в один - другой орган (n=455) (ОР 1,1, 95% ДИ 0,89-1,37, p=0,37) [5].

Еще в одной работе – ретроспективной оценке эффективности предоперационного назначения различных режимов химиотерапии с таргетными препаратами у 115 больных с перитонеальным карциноматозом рака толстой кишки, была показана лучшая общая выживаемость среди пациентов, которым проводилась комбинация FOLFOX с бевацизумабом [62]. При этом авторы достигли частоты выраженного патоморфологического эффекта на уровне 20%, что несколько ниже в сравнении с метастазами в печени – 36%, в то же время частота полных патоморфологических ответов не различалась – 9,7% и 10% [63,64]. В исследовании Chia с соавторами применение современных режимов химиотерапии без (n=50) и с таргетными агентами (n=32) при изолированном карциноматозе брюшины рака толстой кишки позволило достичь медианы общей выживаемости в 16 и 23 месяцев, соответственно, без использования хирургических методов лечения [65]. Такой недостаточный ответ на стандартную химиотерапию, по-видимому, обусловлен превалированием CMS4 (мезенхимального) подтипа рака толстой кишки при опухолях с поражением брюшины, который характеризуется химиорезистентностью и неблагоприятным прогнозом [4,66,67]. С другой стороны, превалирование в популяции больных с изолированным перитонеальным карциноматозом пациентов с правосторонней локализацией первичной опухоли, мутацией в гене *BRAF* также определяет неблагоприятный прогноз и меньший ответ на стандартную химиотерапию и терапию анти-EGFR антителами. Для этих подгрупп больных наилучшие результаты описаны при применении в первой линии режима FOLFOXIRI с бевацизумабом. Опубликованный в 2017 году метаанализ 8 исследований, посвященный сравнению эффективности режима FOLFOXIRI со стандартными комбинациями FOLFOX или FOLFIRI, показал значимое превосходство интенсифицированного режима лечения в отношении достижения частоты объективных эффектов (ОР 1,25, 95% ДИ 1,15-1,37), частоты выполнения R0 резекций органов с метастазами (ОР 1,99, 95% ДИ 1,32-3), выживаемости без прогрессирования (ОР 0,73, 95% ДИ 0,62-0,84) и общей выживаемости (ОР 0,75, 95% ДИ

0,63-0,9). Однако показатели общей выживаемости были взяты только из данных 4 работ [68].

Следует отметить, что в поданализе исследования TRIBE (сравнение FOLFOXIRI с бевацизумабом против FOLFIRI с бевацизумабом) выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость была выше в группе FOLFOXIRI+бевацизумаб только при правосторонней локализации первичной опухоли (ОР 0,59 против 0,89, p для взаимодействия 0,099) и ОВ (ОР 0,56 против 0,99, p для взаимодействия 0,03). При правосторонней локализации режим FOLFOXIRI был эффективен вне зависимости от мутационного статуса [69]. Аналогичные результаты были получены в отношении режима FOLFOXIRI с бевацизумабом при правосторонней локализации первичной опухоли и в исследовании STEAM [70], но не в исследовании Shmoll с соавторами [71]. Тем не менее, в контексте рассмотрения перитонеального карциноматоза как потенциально-операбельной ситуации при раке толстой кишки, контроль болезни и объективный эффект чаще всего регистрируется при применении режима FOLFOXIRI [68].

При изучении влияния режима FOLFOXIRI с бевацизумабом на очаги по брюшине при раке толстой кишки (выполнялось хирургическое лечение после 4 курсов предоперационной терапии) оказалось, что меняется характер микроокружения в опухоли в сравнении с пациентами, которым предоперационная химиотерапия не проводилась. Отмечено увеличение числа CD4+ Т лимфоцитов хелперов с провоспалительной активностью и уменьшение иммуносупрессивного подтипа Th1 регуляторных лимфоцитов. Также увеличивалась и нейтрофильная инфильтрация очагов по брюшине. Авторы пришли к выводу, что данный режим лечения, кроме непосредственного противоопухолевого воздействия, способен индуцировать и иммуно-опосредованную гибель опухолевых клеток [73].

Такие тенденции позволили предположить, что при изолированном перитонеальном карциноматозе рака толстой кишки наиболее эффективной опцией системной терапии будет являться применение режима FOLFOXIRI.

Выбор таргетного препарата определяется общими принципами назначения моноклонального антитела при метастатическом раке толстой кишки. Известно, что при локализации первичной опухоли в правых отделах толстой кишки бевацизумаб является препаратом выбора в комбинации с обычными двойными схемами терапии (FOLFOX/FOLFIRI). При локализации опухоли в левых отделах преимущество имеют анти-EGFR антитела. При *BRAF* мутации – добавление анти-EGFR антител к режимам FOLFOX или FOLFIRI является неэффективной опцией [74]. Однако, если речь идет о режиме FOLFOXIRI, здесь выбора

таргетного препарата становится не столь очевидным. Так, по результатам небольшого рандомизированного исследования II фазы VOLFI, в котором авторы сравнили режимы FOLFOXIRI и FOLFOXIRI с панитумумабом при изолированном поражении метастазами рака толстой кишки печени с диким типом генов *RAS*, частота объективных эффектов в контрольной группе составила 60,6% против 87,3% в группе с панитумумабом ($p=0,004$). При этом данное различие оставалось значимым и при правосторонней локализации первичной опухоли (ОШ 3,89, 95% ДИ 0,54-27,87), и при мутации в гене *BRAF* (ОШ 14,93, 95% ДИ 1,03-200). Увеличение частоты объективного эффекта при добавлении панитумумаба привело и к увеличению частоты резекций печени, особенно в группе с потенциально-операбельными метастазами – 36,4% против 75% ($p=0,05$), в группе неоперабельных метастазов – 0 и 14% ($p=0,08$), соответственно [75]. Аналогичные результаты были получены в исследовании FOCULM, сравнивавшем комбинацию FOLFOXIRI с или без цетуксимаба при неоперабельных метастазах рака толстой кишки в печени [76]. В исследовании PRODIGE14-ACCORD21 добавление цетуксимаба к режимам FOLFOX/FOLFIRI или FOLFOXIRI увеличивало частоту выполнения R0/1 резекций печени до 55,6% в сравнении с комбинациями с бевацизумабом – 44,7% ($p=0,087$) [77].

Таким образом, если перед нами стоит задача достичь контроля болезни и уменьшить индекс перитонеального канцероматоза при изолированном поражении брюшины раком толстой кишки, то режимом выбора терапии следует считать, по нашему мнению, схему FOLFOXIRI. В отсутствии прямого сравнения бевацизумаба и анти-EGFR антител с данным режимом в исследованиях III фазы, можно сделать вывод, что при левосторонней локализации в отсутствии мутаций в генах *RAS* следует выбирать анти-EGFR антитела. При мутации в гене *BRAF* или правосторонней локализации опухоли – выбор за бевацизумабом. При изначальном решении о последующей попытке радикальной перитонеумэктомии можно на предоперационном этапе назначать и анти-EGFR антитела с режимом при правосторонней локализации первичной опухоли.

После радикального удаления метастазов по брюшине следует отменить иринотекан и моноклональные антитела и довести адъювантный этап лечения суммарно до 6 месяцев. Такой подход определяется тем, что в отсутствии проявлений болезни при раке толстой кишки (при III стадии болезни или после метастазэктомии) ни иринотекан [78-81], ни анти-EGFR антитела [82,83], ни бевацизумаб [84,85] не улучшают выживаемость пациентов.

Хирургическое удаление метастазов по брюшине

В предыдущем разделе мы подчеркнули, что выбор того или иного режима системной терапии определяется возможностью хирургического удаления метастазов по брюшине. И если для метастазов рака толстой кишки в печени или легких такой подход значительно увеличивает продолжительность жизни, а у 25% позволяет избавиться от заболевания [86,87], то так ли это очевидно для изолированного перитонеального карциноматоза?

Объем опухолевого поражения брюшины лимитирует выполнение R0 резекций. Перед проведением хирургического удаления метастазов по брюшине оценивают индекс перитонеального карциноматоза (PCI), который, напомним, учитывает распространение метастазов на различные области брюшной полости и таза, по тонкой кишке и толстой кишке. Данный индекс более точный, чем индекс Gilly [88, 89]. Индекс включает значения от 0 до 39, чем выше показатель, тем больше требуется объем хирургического вмешательства, что определяет и больший процент послеоперационных осложнений и летальности. Считается, что индекс более 20 станет относительным противопоказанием к внутрибрюшинной химиоперфузии, так как в данных условиях трудно достичь полной циторедукции. В связи с чем, на 1 этапе при лапаротомии или лапароскопии проводится оценка распространения перитонеального карциноматоза, возможности циторедукции. Ряд хирургов выделяют следующие значимые противопоказания к удалению метастазов по брюшине:

- возраст старше 70 лет или WHO 2 и более или значимая сопутствующая патология;
- экстраперитонеальные метастазы (вне брюшной полости или более 3 метастазов в печени);
- прогрессирование на системной терапии.

К относительным противопоказаниям относятся:

- распространенный карциноматоз по данным КТ или с выраженным клиническим значением;
- ожирение (ИМТ>40);
- непроходимость;
- экстраперитонеальные метастазы в брюшной полости.

Если у пациента не выявлено ни одного противопоказания, рекомендуется направить пациента в референсный центр по перитонеумэктомии. При одном относительном противопоказании можно посоветоваться с референсным центром о целесообразности вмешательства. При одном значимом или 2 относительных противопоказаниях – повторная оценка через 3 месяца при достижении объективного эффекта на системной терапии и при исчезновении противопоказаний. При более чем 1 значимом противопоказании или 3 относительных показана только системная терапия [90].

Впервые хирургическое лечение перитонеального карциноматоза было разработано в Японии в 1980 году, и стало популярной опцией в конце 80-х годов прошлого века в Европе и в 1995 году в США [91]. До последнего времени применялся срединный лапаротомический доступ, который позволяет тщательно изучить состояние брюшины, выполнить перитонеумэктомию и резекцию органов при необходимости. Для максимальной циторедукции необходимо рассечения спаек, если они есть после ранее перенесенных хирургических вмешательств на органах брюшной полости. Зачастую требуется полная мобилизация печени, чтобы оценить состояние брюшины за органом. Полная циторедукция достигается, когда размеры резидуальных очагов не превышают 2,5 мм. Крупные очаги полностью удаляются хирургически, мелкие – с помощью электрокоагуляции. Перитонеумэктомию включает перитонеумэктомию правого верхнего квадранта, левого верхнего квадранта, малого таза, перитонеумэктомию малого сальника с бурсэктомией и частичную переднюю перитонеумэктомию [92]. Большой сальник удаляется, так как может быть поражен метастазами даже если визуально неизменен. Участки пораженной висцеральной брюшины также должны быть удалены, что иногда требует резекции органов (спленэктомию, правосторонняя гемиколэктомию, иногда резекция желудка). Некоторые участки можно подвергнуть электродеструкции с немедленным охлаждением с целью избежать повреждения подлежащего органа.

Ранее предполагалось, что после полной циторедукции можно оставить неизмененную брюшину и провести внутрибрюшинную гипертермическую химиоперфузию (HIPEC) – это должно было снизить риск прогрессирования заболевания.

Внутрибрюшинная химиотерапия с гипертермической химиоперфузией

Внутрибрюшинное введение химиопрепаратов позволяет создать высокую концентрацию лекарственного вещества, контактирующего с брюшиной при низкой концентрации в системном кровотоке. Это обусловлено, в первую очередь, наличием «перитонеально-плазматического барьера» и высоким молекулярным весом используемых препаратов. Этот физиологический барьер ограничивает резорбцию гидрофильных препаратов, таких как митомицин С, доксорубицин и цисплатин из брюшной полости в кровоток.

Внутрибрюшинное введение с противоопухолевой целью растворов описано еще в 1744-1745 гг. английским хирургом Кристофером Варриком, который вводил смесь «Бристольской воды» и вина «Кларет» у женщины с рецидивирующим асцитом [93]. С момента открытия химиопрепаратов, уже с середины прошлого века, стал изучаться мустарген при внутрибрю-

шинном введении [95].

Наиболее часто в современной литературе речь идет о применении препаратов платины (цисплатин, оксалиплатин), митомицина С и иринотекана. Как считается, дополнительная гипертермия должна потенцировать противоопухолевую активность химиопрепаратов и способствовать их лучшему проникновению между клетками в толщу брюшины [96,97]. А для лучшего распределения по брюшной полости необходимо вводить препарат, растворенный в достаточно большом объеме жидкости [98]. Кроме этого, рядом хирургов поддерживалось мнение, что при интенсивном лаваже удаляются и опухолевые клетки с брюшины [99], что не подтвердилось позже в проспективных рандомизированных исследованиях [100].

Как считается, дополнительная гипертермия должна потенцировать противоопухолевую активность химиопрепаратов и способствовать их лучшему проникновению между клетками в толщу брюшины. Это происходит за счет того, что гипертермия сама характеризуется цитотоксическим действием на опухолевые клетки, больше, чем на нормальные ткани; низкой терморезистентностью опухолевых клеток по сравнению с нормальными, что обусловлено особенностями васкуляризации опухоли, причем гипертермия тем эффективнее, чем менее васкуляризована опухоль. При этом эффективность гипертермии определяется двумя показателями – уровнем температуры и длительностью ее стабильного поддержания. Экспериментальные исследования показали, что эффективность гипертермии лежит в пределах от 40,5 до 42,5°C. Причем повышение степени проникновения химиопрепарата возрастает по мере снижения интерстициального давления в ткани опухоли, что достигается при повышении температуры. Так, при температуре в брюшной полости 42-43°C глубина проникновения химиопрепаратов увеличивается до 3 мм, что может определять размеры резидуальных отсеков на брюшине [96,97].

Немедленное применение HIPEC после полной циторедукции позволяет проникать химиопрепаратам через 2-3 слоя клеток в толщу брюшины еще до формирования фиброзной ткани (спаек). Впервые это было показано на мышинных моделях при применении доксорубицина. В дальнейшем синергетический эффект был доказан в эксперименте и для митомицина С, цисплатина и оксалиплатина [101].

Передняя брюшная стенка может находиться как в открытом состоянии, так и быть закрыта в процессе HIPEC. При открытой технике брюшная стенка приподнимается с формированием подобия воронки, через которую входят дренажи, подводящие и отводящие раствор с химиопрепаратом, который нагревается в соответствующем оборудовании. При закрытом методе кожа ушивается, а подводящие и отводящие

дренажи устанавливаются через отдельные разрезы. Брюшная полость наполняется раствором, который циркулирует посредством работы насоса. В среднем, процедура занимает 90 минут с температурой раствора – 42-43°C. Таким образом, сама методика делится на 3 этапа: ревизия, циторедуктивная хирургия и HIPEC, и по длительности может, в среднем, занимать 4-10 часов [91,102].

Частота послеоперационных осложнений и смертности после применения открытого метода составляет 43,5-55% и 0-5,1%, соответственно [103-105]. Применение же закрытых методик HIPEC ассоциировано с меньшим числом послеоперационных осложнений, лучшим поддержанием температурного режима, гемодинамики пациента и защищает персонал от экспозиции к химиопрепаратам [103,104,106]. В то же время показано, что распределение препарата по брюшной полости и степень проникновения препаратов в толщу брюшины выше при применении открытого метода [107].

Как и при раке желудка при изолированном поражении брюшины раком толстой кишки применение циторедукции с внутрибрюшинной химиотерапией позволяет достичь хороших результатов выживаемости. К примеру, анализ лечения 523 больных данной популяции привел к показателям 3-годовой общей выживаемости 41%, а 5-летней выживаемости – 27%. Многофакторный анализ выявил в качестве независимых признаков благоприятного прогноза: низкие значения перитонеального индекса, полноту циторедукции CCR-0, отсутствие поражение лимфоузлов и проведение адьювантной химиотерапии [108]. Авторы подчеркивают, что при достижении полной циторедукции (CCR-0) медиана общей выживаемости увеличивается более, чем в 1,5 раза – 32,4 месяца против 19 месяцев при субоптимальной циторедукции [109].

Было проведено даже небольшое проспективное рандомизированное исследование, показавшее преимущество комбинированного подхода над химиотерапией, только следует отметить, что в группе контроля пациенты получали только 5-фторурацил и лейковорин, да и группы, несмотря на рандомизацию, были несбалансированы по ряду прогностических факторов [110].

Метаанализ исследований о роли циторедуктивных операций с HIPEC при перитонеальном карциноматозе рака толстой кишки, опубликованный в 2017 году, включил 12 работ и однозначно продемонстрировал преимущество данного подхода в отношении 5-летней общей выживаемости в сравнении со стандартной системной терапией: ОР 2,22 (95% ДИ 1,83-2,69, $p < 0,00001$) [111]. В то же время была выявлена гетерогенность включенных в анализ исследований (I^2 40%, $p = 0,07$), не было включено ни одного рандомизированного проспективного исследования III

фазы, да и большинство работ имели ретроспективный характер, не исключая заведомую селекцию больных: обширные операции проводились при условии хорошего соматического статуса, менее выраженной сопутствующей патологии, меньшего объема поражения брюшины и т.п. Это все напоминает историю о положительной роли удаления бессимптомной первичной опухоли при метастатическом раке толстой кишки, когда во всех метаанализах ретроспективных исследований было показано, что эта опция значимо увеличивает продолжительность жизни. Но в первом же рандомизированном проспективном исследовании III фазы было показано, что ничего, кроме ухудшения переносимости последующего системного лечения при метастатическом раке толстой кишки, удаление первичной опухоли не дает [112].

Так или иначе, но к настоящему времени было опубликовано более 50 работ по оценке эффективности различных химиопрепаратов во время HIPEC при раке толстой кишки. Рассмотрим результаты исследований по наиболее часто применяемым химиопрепаратам. Фторурацил – один из основных препаратов, применяемых в системной терапии рака толстой кишки, признан неэффективным для внутрибрюшного введения при данной нозологии по результатам рандомизированных исследований по профилактике метастатического поражения брюшины. Так, в исследовании Vaillant с соавторами было рандомизировано 267 больных раком толстой кишки II-III стадии в группу с адьювантной внутривенной терапией фторурацила и комбинацией внутривенного и внутрибрюшинного интраоперационного введения фторурацила. Последний вариант введения никак не сказался на показателях выживаемости без признаков болезни, общей выживаемости и частоте развития перитонеального карциноматоза, и лишь поданализ выявил улучшение выживаемости без признаков болезни при II стадии [113]. Такие же неудовлетворительные результаты были получены и в исследовании Nordlinger с соавторами [114].

Иринотекан изучался как в монотерапии, так и в комбинациях с препаратами платины и митомицином С. При этом никакого клинического эффекта от добавления данного ингибитора топоизомеразы I к другим химиопрепаратам при внутрибрюшинном введении получено не было [115]. Последний, нужно сказать, хотя и обладает противоопухолевой активностью, также свой эффект проявляет и через метаболит SN38, процесс превращения в который, преимущественно, происходит в печени, что, по-видимому, и объясняет его неудачи в этой области.

Чаще других при HIPEC применяются митомицин С и оксалиплатин. Ретроспективное сравнение этих двух препаратов по разным исследованиям показы-

вает противоречивые результаты. В одной работе выигрыш остался за митомицином [116]. С теоретических позиций это можно объяснить тем, что при изолированном карциноматозе преобладает мезенхимальный фенотип рака толстой кишки (CMS4), при котором добавление оксалиплатина к фторпиримидинам в адъювантном назначении при III стадии не улучшало выживаемость пациентов [117]. Однако это не подтверждается клиническими исследованиями по эффективности режима FOLFOX при метастазах по брюшине рака толстой кишки [62]. В другой работе безоговорочное преимущество оказалось за оксалиплатином [118]. Систематический обзор, авторы которого поставили целью сравнение митомицина С и оксалиплатина при HIPEC перитонеального карциноматоза рака толстой кишки, включил результаты 46 исследований. Так как методики HIPEC, а также степень выраженности карциноматоза различались между исследованиями, напрямую два препарата в итоге не сравнили. Но авторы представили значения снижения относительного риска смерти при применении этих препаратов в сравнении со стандартным системным лечением по результатам 6 работ: для оксалиплатина - ОР составило 0,79 (95% ДИ 0,64-0,88); для митомицина С - 0,79 (95% ДИ 0,71-0,85) [119].

Еще один популярный препарат, применяющийся при HIPEC - мелфалан. Ретроспективное сравнение эффективности мелфалана и митомицина С при HIPEC после циторедуктивной хирургии перитонеального карциноматоза рака толстой кишки выявило улучшение выживаемости без прогрессирования в пользу митомицина (медиана составила 20 месяцев для митомицина С против 11 месяцев – для мелфалана, $p=0,05$). Однако графики общей выживаемости не различались: медиана для мелфалана составила 36 месяцев против 28 месяцев для митомицина С [120]. Аналогично и в исследовании группы Sugarbaker P.H., в котором сравнили период времени, когда применялся митомицин и фторурацил и период времени, когда при HIPEC перешли на мелфалан – статистических различий в выживаемости между данными подходами авторы не получили [121]. Полученные находки подчеркивают отсутствие принципиальных различий в клинической эффективности между митомицином С, мелфаланом, препаратами платины, когда их применяют в условиях HIPEC при раке толстой кишки. Как объяснить полученные результаты исследований? Вероятно тем, что HIPEC при раке толстой кишки просто не работает.

В 2018 году были представлены результаты первого рандомизированного исследования III фазы по определению роли внутрибрюшинной гипертермической химиоперфузии при изолированном поражении брюшины метастазами колоректального рака.

Пациентам в отсутствие экстраперитонеального поражения, при стабилизации заболевания на фоне предшествующей системной терапии не менее 6 месяцев, индексе перитонеального карциноматоза менее 25, выполнялась макроскопически полная циторедукция R0/R1 или оставались резидуальные очаги размерами ≤ 1 мм (R2). В дальнейшем проводилась внутрибрюшинная гипертермическая химиоперфузия или все ограничивалось только циторедуктивной операцией. В качестве химиотерапии применялись оксалиплатин 460 мг/м^2 в течение 30 минут внутрибрюшинно и лейковорин 20 мг/м^2 или 5-фторурацил 400 мг/м^2 внутривенно во время внутрибрюшинной процедуры. Авторы выявили отсутствие уменьшения риска прогрессирования (ОР 0,9, 95% ДИ 0,69-1,19, $p=0,486$) и смерти (ОР 1,0, 95% ДИ 0,73-1,37, $p=0,995$) при выполнении HIPEC. Отметим, что хотя внутрибрюшинный компонент при раке толстой кишки не работал, исследователи показали высокие показатели медианы продолжительности жизни при выполнении циторедукции при изолированном поражении брюшины - 41 месяц в обеих группах [122].

Несмотря на отрицательные результаты представленной выше работы, большинство хирургов, занимающихся внутрибрюшинной химиотерапией, ожидали еще результаты другого проспективного рандомизированного исследования, которое было представлено на конференции ASCO 2019. В данное исследование было включено 204 больных раком толстой кишки с высоким риском развития метастазов по брюшине (T4N0-2M0 или перфорация стенки кишки). После проведения хирургического лечения пациентов рандомизировали в две группы с или без внутрибрюшинной гипертермической химиоперфузией. Режим внутрибрюшинной химиотерапии был аналогичен, использованному в предыдущей работе, всем пациентам проводилась адъювантная системная химиотерапия. В качестве основного критерия эффективности выбрана частота развития метастазов по брюшине, для диагностики которой через 18 месяцев с момента хирургического лечения выполнялась диагностическая лапароскопия. Авторы работы пришли к выводу, что ни частота развития метастазов по брюшине (21%), ни выживаемость до развития метастазов по брюшине (ОР 0,86, 95% ДИ 0,51-1,54) не различалась между группами сравнения [123].

В 2018 году в виде постерного доклада были представлены результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы по оценке необходимости проведения повторной лапаротомии (second-lock) с HIPEC после завершения адъювантной химиотерапии – PROPHYLOCHIP-NCT-01226394. В исследование было включено 150 больных раком толстой кишки с высоким риском прогрессирования в виде метастатического поражения брюшины: с метастазами в яични-

ках, с минимальным карциноматозом, с перфорацией толстой кишки. На первом этапе всем пациентам выполнялось радикальное хирургическое лечение, проводилось 6 месяцев адьювантной химиотерапии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов с или без таргетной терапией, и только при отсутствии прогрессирования по КТ, при нормальных значениях опухолевых маркеров пациенты рандомизировались в группу наблюдения или в группу лапаротомии с HIPEC. В группе повторной операции (n=71) у 52,1% выявлены метастазы по брюшине со средним значением индекса перитонеального карциноматоза 4 (0-26), 92% из данной группы выполнен HIPEC с оксалиплатином. Осложнения в послеоперационном периоде 3-4 степени зарегистрированы у 41% больных. Показатели 3-летней выживаемости без признаков болезни (основной критерий эффективности данного исследования) в группе наблюдения составили 51% против 44% в группе HIPEC (p=0,75); 3-летней общей выживаемости – 80% против 79% (p=0,63); частота поражения брюшины – 32% против 33%, соответственно [124].

Таким образом, у нас в арсенале имеется 3 рандомизированных проспективных исследования, результаты которых доказывают, что HIPEC при раке толстой кишки не улучшает ни показатели выживаемости пациентов, ни частоту прогрессирования по брюшине.

Цикловое внутрибрюшинное введение химиопрепаратов

Еще один подход, который исследовался при перитонеальном карциноматозе, - регулярные, начиная с раннего послеоперационного периода, введения химиопрепаратов в брюшную полость через внутрибрюшинные порты системы, что теоретически удлиняет экспозицию опухолевых клеток с химиопрепаратом до нескольких дней. Можно выделить EPIC – Early postoperative intraperitoneal chemotherapy – ранняя послеоперационная внутрибрюшинная химиотерапия, и PIPAC – Pressurised Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy – аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия под давлением. Данные варианты химиотерапии можно проводить циклами в течение длительного срока и совместно с системным введением химиопрепаратов.

Рандомизированное исследование с EPIC во Франции в 1995 году было преждевременно завершено по причине, как сообщают авторы, неудовлетворенностью лечением пациентами в контрольной группе. В 1996 году инициировали исследование с обновленным дизайном: циторедуктивная операция против хирургического лечения с EPIC. В этот раз медленный набор больных определил завершение исследования досрочно – за 4 года было рандомизировано только 35 пациентов. Но даже на этой выборке никако-

го эффекта от EPIC на показатели выживаемости зарегистрировано не было. Тем не менее, авторы сообщили о 60% двухлетней выживаемости у пациентов после циторедуктивной операции, что для химиотерапии метастатического рака толстой кишки в то время было недостижимым рекордом [125]. Нерандомизированные работы и анализ многоцентровых регистров по комбинации циторедуктивной хирургии и EPIC показывали похожие цифры отдаленной выживаемости [109,126]. Поэтому сказать, что этот метод оказывает благоприятное действие при перитонеальном карциноматозе рака толстой кишки, нельзя. Как и в исследованиях с HIPEC, при выполнении хирургии в объеме CCR-0 достигались максимальные показатели выживаемости (5-летняя общая выживаемость составила 19-49%) [106,127].

Chua с соавторами ретроспективно оценили эффективность HIPEC с митомицином С, EPIC со фторурацилом и стандартную системную терапию у 294 пациентов с перитонеальным карциноматозом рака толстой кишки. Различий при сравнении групп HIPEC, EPIC и комбинации HIPEC и EPIC по медианам общей выживаемости получено не было: 36, 38 и 43 месяца, соответственно (p=0,715) [65]. В то же время исследования показывают, что сочетание HIPEC и EPIC значительно увеличивает число осложнений 3-4 степени [128]. Принимая во внимание, что HIPEC при раке толстой кишки не эффективно, а добавление к нему EPIC или применение EPIC в самостоятельном варианте не приводит к значимому улучшению выживаемости в изучаемой популяции больных даже по результатам ретроспективных исследований, можно сделать вывод, что применение EPIC в стандартной практике не может быть рекомендовано.

PIPAC проводится в условиях высокого давления (12 мм рт. ст. при 37° в течение 30 минут) CO₂, что превращает вводимый раствор химиопрепарата, например, оксалиплатина в аэрозоль, который распространяется по всей брюшной полости. На животных моделях было показано, что глубина проникновения химиопрепарата в брюшину составляет до 300 мкм вблизи помпового распылителя, тогда как в отдаленных областях брюшной полости проникновение препарата значительно слабее (желудок, поддиафрагмальная зона) [129]. Возможно, поэтому эффективность PIPAC признается недостаточной без дополнительной системной химиотерапии [130]. Кроме этого, не рекомендуется одновременное проведение циторедуктивной хирургии и PIPAC, так как это связано с повышением локальной токсичности [131].

Изучение данного варианта внутрибрюшинной химиотерапии при раке толстой кишки пока ограничено исследованиями II фазы при различных клинических ситуациях: при нерезектабельном поражении брюшины на фоне системной химиотерапии,

после циторедуктивных хирургических вмешательств или системной терапии. Нежелательные явления при применении данной методики развиваются у 9,5-23% пациентов; смертность – у 0-6,8% больных [130,132,133]; медиана выживаемости после PIPAC доходит до 15,7 месяцев [133]; индекс перитонеального карциноматоза в представленных работах уменьшается на 50-88% при комбинации с системной терапией. Другая область изучения применения PIPAC – симптоматическая терапия при таких проявлениях болезни, как боль, асцит и кишечная непроходимость. После 3 курсов с медианой сроков госпитализации 3 дня авторы отмечали купирование перечисленных симптомов у 63,3%, 60% и 45,5%, соответственно [132].

Следующим этапом развития PIPAC стала его комбинация с электростатическим подходом – ePIPAC, основанном на электростатической преципитации аэрозольных частиц. Какchekeeva с соавторами на животных моделях показала, что во время ePIPAC препараты лучше проникают в брюшину, что позволило применять меньшую концентрацию химиопрепарата и значительно сократить сроки восстановления после внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии [134]. Отметим, что ни одного проспективного рандомизированного исследования III фазы с PIPAC не проведено, что ограничивает применение данного метода пока только рамками клинических исследований.

Отдельно выделяется нормотермическая внутрибрюшинная химиотерапия на протяжении длительного времени (NIPEC-LT), которая изучалась при раке яичников и раке желудка [135] и, по сути, представляет собой сочетание внутривенного и внутрибрюшного введения химиопрепарата в течение нескольких курсов. Однако, по результатам III фаз исследований, никакого статистически значимого улучшения общей выживаемости от добавления внутрибрюшинного компонента к системной химиотерапии получено не было ни при раке желудка [136], ни при раке яичников [137]. При раке толстой кишки пока клинических исследований в литературе не представлено.

Оптимальный профиль пациента для перитонеумэктомии

В большинстве работ по результатам многофакторного анализа независимым благоприятным признаком, ассоциированным с выживаемостью, являлось проведение химиотерапии: в поздних работах – адъювантная [108], в современных – периоперационная [121]. В исследовании III фазы PRODIGE 7 одним из критериев включения был факт проведения химиотерапии в течение 6 месяцев, в котором исследователи достигли медианы общей выживаемости в 41 месяц при выполнении циторедукции [122]. Таким образом, если онколог знает, что у пациента есть метастазы по

брюшине при неосложненной первичной опухоли, на первом этапе оптимально провести химиотерапию, достичь, как минимум, стабилизации и провести хирургическое вмешательство. В этой связи оптимальным видится достижение и нормализации уровня онкомаркеров перед выполнением хирургического вмешательства на фоне предоперационной химиотерапии. В ряде работ повышенный уровень, например, Ca-15-3 и Ca-125, ассоциирован с неоптимальным объемом последующей операции, и, как следствие, ранним прогрессированием заболевания [121]. В то же время при выявлении во время операции по удалению первичной опухоли синхронных локально расположенных метастазов по брюшине возможно рассмотреть одномоментное их удаление с последующей адъювантной химиотерапией. Это снижает риск выполнения в последующем более расширенных хирургических вмешательств и формирования постоянной колостомы [138].

Что понимать под операбельным состоянием в данной ситуации? Можно ориентироваться на PCI. Так, по результатам ROC-анализа в исследовании Froysnes с соавторами было выявлено, что PCI более 12 со 100% специфичностью предсказывал прогрессирование после циторедуктивной хирургии при раке толстой кишки [139]. Этот же показатель напрямую коррелирует и с полнотой циторедукции [121,140]. Еще один индекс предсказания возможности выполнения полной циторедуктивной хирургии – PSS – priorsurgical score. При PSS-3 выполняется диссекция 5 и более из 9 областей брюшной полости, при PSS-2 – от 2 до 5 областей – 2, при PSS-1 – 1 область, при PSS-0 – выполняется только биопсия неизменной брюшины, биопсия под контролем КТ или цитологическое исследование лаважа при лапароцентезе. При раке толстой кишки данную систему ретроспективно валидировали на 407 пациентах с метастазами по брюшине. При медиане наблюдения 13 месяцев с момента хирургии, медиана продолжительности жизни составила для PSS-0 – 180 месяцев, для PSS-1 – 30,4 месяца, для PSS-2 – 30,5 месяцев, для PSS-3 – 21,3 месяцев ($p < 0,001$) [141]. Таким образом, значение PSS также необходимо принимать в расчет при оценке целесообразности выполнения обширного хирургического вмешательства.

Мутационный статус опухоли может приниматься во внимание в совокупности с другими прогностическими факторами, но не может рассматриваться как абсолютное противопоказание к циторедукции. Так, известно о неблагоприятном прогностическом значении мутации в гене *BRAF* (V600E), но появляются работы, что и радикальная резекция печени с метастазами даже в этой группе пациентов показывает выживаемость без признаков болезни аналогичную пациентам без данной мутации (OR 1,16, 95% ДИ 0,72-

1,85; $p=0,547$) [142]. Таким образом, если у пациента с мутацией в гене *BRAF* при изолированном карциноматозе удалось добиться контроля болезни на фоне химиотерапии, при показателях *PCI* и *PSS*, которые позволяют ожидать выполнение радикальной циторедуктивной перитонеумэктомии, данный подход следует иметь в виду.

Прогрессирование после проведенной циторедуктивной хирургии, ограниченное поражением только брюшины, также не должно быть противопоказанием к повторной циторедуктивной операции. Так, по результатам ретроспективного исследования Alzahrani с соавторами, среди 231 пациента с повторным удалением метастазов рака толстой кишки по брюшине, медиана безрецидивной выживаемости составила 10,1 месяца, общей выживаемости – 26,4 месяца (при $PCI \leq 10$ – 30,3 месяцев). Удаление метастазов в объеме *CC-0* было выполнено 76,6%. При этом наилучшие результаты лечения были достигнуты в группе пациентов, у которых прошло более 12 месяцев с момента предыдущего хирургического лечения до прогрессирования. Поэтому больных с $PCI \leq 10$ и безрецидивным интервалом более 12 месяцев возможно рассматривать в качестве кандидатов на повторные циторедуктивные операции [143]. Похожие результаты были получены и в менее крупных ретроспективных работах [144-148].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность достижения курабельности пациентов с описанной патологией определило рекомендации заменить термин «перитонеальный карциноматоз» на «метастатическое поражение брюшины», как при метастазах в печени или легких [147]. Оптимальным началом лечения первичного пациента с изолированными метастазами рака толстой кишки по брюшине видится проведение системной терапии, например, режимом FOLFOXIRI с таргетной терапией в зависимости от мутационного статуса и локализации первичной опухоли. В случае достижения контроля болезни, минимум после 8 курсов, необходимо рассмотреть возможность хирургического удаления очагов по брюшине в оптимальном объеме с последующим продолжением адъювантной химиотерапии. Внутриперитонеальная гипертермическая химиоперфузия в данной ситуации при раке толстой кишки оказалась неэффективной опцией. В случае рецидива метастазов по брюшине после циторедуктивной операции повторная хирургия позволяет значительно улучшить результаты лечения параллельно с системной терапией. В случае выявления локального поражения брюшины при удалении первичной опухоли возможно одновременно удалить первичную опухоль и метастазы по брюшине.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: *Федянин М.Ю.*
Сбор и обработка материала: *Федянин М.Ю.*
Написание текста: *Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Тюляндин С.А.*
Редактирование: *Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Тюляндин С.А.*

THE PARTICIPATION OF THE AUTHORS:

Concept and design of the study: *Fedyanin M.Yu.*
Collection and processing of the material: *Fedyanin M.Yu.*
Writing of the text: *Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Tjulandin S.A.*
Editing: *Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Tjulandin S.A.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Федянин М.Ю. – д.м.н., с.н.с. онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Доцент кафедры онкологии и гематологии ФНМО РУДН, SPIN-код: 4381-5628.

Трякин А.А. – д.м.н., г.н.с. онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Заведующий дневным стационаром МКНЦ им.А.С.Логина ДЗ г. Москвы. К+31 Сити. Доцент НИИ онкологии БГМУ. Тер-Ованесов М.Д. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и гематологии ФНМО РУДН.

Тюляндин С.А. – д.м.н., проф. заведующий онкологическим отделением лекарственного лечения (химиотерапевтическим) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Fedyanin Mikhail – medical oncologist in oncological department of chemotherapy #2 in Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Federation; assistant professor in Peoples' Friendship University of Russia, SPIN-код: 4381-5628.

Tryakin Alexey – medical oncologist in oncological department of chemotherapy #2 in Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; head of the oncological department in Moscow clinical scientific center, and K+31 City; assistant professor in the Bashkir State Medical University.

Ter-Ovanesov Michael – professor in Peoples' Friendship University of Russia.

Tjulandin Sergei – head of the oncological depart-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Riihimäki M, Thomsen H, Sundquist K, et al. Clinical landscape of cancer metastases. *Cancer Med.* 2018 Nov;7(11):5534-5542. doi: 10.1002/cam4.1697
- Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer.* 1989; 63(2): 364–367. DOI:10.1002/1097-0142(19890115)63:2<364::aid-cnrcr2820630228>3.0.co;2-v
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000; 88(2): 358–363. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cnrcr16>3.0.co;2-o
- Jayne DG, Fook S, Loi C and Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *The British Journal of Surgery.* 2002; 89(12): 1545–1550. DOI:10.1046/j.1365-2168.2002.02274.x
- Franco J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1709-1719. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30500-9
- Hugen N, van de Velde CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol.* 2014 Mar;25(3):651-7. doi: 10.1093/annonc/mdt591
- Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2011 Oct 15;117(20):4623-32.
- Morris V, Overman MJ, Jiang ZQ, et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2014 Sep;13(3):164-71. doi: 10.1016/j.clcc.2014.06.001
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015 Nov; 21(11): 1350–6. doi: 10.1038/nm.3967
- Ubink I, van Eden WJ, Snaebjornsson P et al. Histopathological and molecular classification of colorectal cancer and corresponding peritoneal metastases. *BJS.* 2018; 105: e204–e211. doi: 10.1002/bjs.10788
- Yao Q, Qu X, Yang Q, Wei M, Kong B. CLIC4 mediates TGF-beta1-induced fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2009;22:541–548. DOI:10.3892/or_00000469
- Neumann J, Löhns L, Albertsmeier M, et al. Cancer Stem Cell Markers Are Associated With Distant Hematogenous Liver Metastases But Not With Peritoneal Carcinomatosis in Colorectal Cancer. *Cancer Invest.* 2015;33(8):354-60. <https://doi.org/10.3109/07357907.2015.1047507>
- Shelygin Yu.A., Pospekhova N.I., Shubin V.P., et al. Epithelial-Mesenchymal Transition and Somatic Alteration in Colorectal Cancer with and without Peritoneal Carcinomatosis. *Biomed Res Int.* 2014;629496. doi:10.1155/2014/629496
- Heublein S, Albertsmeier M, Pfeifer D, et al. Association of differential miRNA expression with hepatic vs. peritoneal metastatic spread in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2018 ;18(1): 1–10, doi: 10.1186/s12885-018-4043-0
- Lemoine L, Sugarbaker P and Van Der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: role of the peritoneum. *World Journal of Gastroenterology.* 2016; 22(34): 7692–7707. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7692
- Zebrowski BK, Liu W, Ramirez K, et al. Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Ann Surg Oncol.* 1999 Jun;6(4):373-8. <https://doi.org/10.1007/s10434-999-0373-0>
- Chia CS, Glehen O, Bakrin N, et al. Intraperitoneal vascular endothelial growth factor: a prognostic factor and the potential for intraperitoneal bevacizumab use in peritoneal surface malignancies. *Annals of Surgical Oncology.* 2015;22, Supplement 3, pp. 880–887. doi: 10.1245/s10434-015-4644-7
- Mikuła-Pietrasik J, Uruski P, Tykarski A, and Ksiazek K. The peritoneal “soil” for a cancerous “seed”: a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2018; 75(3): 509–525. doi: 10.1007/s00018-017-2663-1
- Marcuello M, Mayol X, Felipe-Fumero E, et al. Modulation of the colon cancer cell phenotype by pro-inflammatory macrophages: a preclinical model of surgery associated inflammation and tumor recurrence. *PLoS One.* 2018; 13(2), Article ID e0192958. doi: 10.1371/journal.pone.0192958
- Kojima M, Higuchi Y, Yokota M, et al. Human subperitoneal fibroblast and cancer cell interaction creates microenvironment that enhances tumor progression and metastasis. *PLoS One.* 2014; 9(2), Article ID e88018. DOI: 10.1371/journal.pone.0088018
- Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, et al. CD90(+) mesothelial-like cells in peritoneal fluid promote peritoneal metastasis by forming a tumor permissive microenvironment. *PLoS One.* 2014; 9(1), Article ID e86516. doi: 10.1371/journal.pone.0086516
- Zhang Y, Nowicka A, Solley TN, et al. Stromal cells derived from visceral and obese adipose tissue promote growth of ovarian cancers. *PLoS One.* 2015; 10(8), Article ID e0136361. doi: 10.1371/journal.pone.0136361
- Sluiter N, de Cuba E, Kwakman R, et al. Adhesion molecules in peritoneal dissemination: function, prognostic relevance and therapeutic options. *Clinical and Experimental Metastasis.* 2016; 33(5): 401–416. doi: 10.1007/s10585-016-9791-0
- Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, et al. Mechanisms of metastasis in colorectal cancer and metastatic organotropism: hematogenous versus peritoneal spread. *J Oncol.* 2019 Sep 19;2019:7407190. doi: 10.1155/2019/7407190
- De Cuba EMV, Kwakman R, Van Egmond M et al. Understanding molecular mechanisms in peritoneal dissemination of colorectal cancer. *Virchows Archiv.* 2012; 461(3): 231–243. doi: 10.1007/s00428-012-1287-y.
- Lambert AW, Pattabiraman DR and Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell.* 2017; vol. 168, no. 4, pp 670–691. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.037
- Sakamoto M, Takamura M, Ino Y, et al. Involvement of c-src in carcinoma cell motility and metastasis. *Japanese Journal of Cancer Research.* 2001; 92(9): 941–946. doi: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01184.x
- Meyers MA. Distribution of intra-abdominal malignant seeding: dependency on dynamics of flow of ascitic fluid. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1973; 119: 198-206. DOI:10.2214/ajr.119.1.198
- Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 79-100. doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_6
- Heath RM, Jayne DG, O’Leary R, et al. Tumour-induced apoptosis in human mesothelial cells: a mechanism of peritoneal invasion by

- Fas Ligand/Fas interaction. *Br J Cancer*. 2004; 90: 1437-1442. doi: 10.1038/sj.bjc.6601635
31. Warn R, Harvey P, Warn A, et al. HGF/SF induces mesothelial cell migration and proliferation by autocrine and paracrine pathways. *Exp Cell Res*. 2001; 267: 258-266. DOI: 10.1006/excr.2001.5240
 32. Koumpa FS, Xylas D, Konopka M, et al. Colorectal peritoneal metastases: a systematic review of current and emerging trends in clinical and translational research. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Apr 1;2019:5180895. <https://doi.org/10.1155/2019/5180895>
 33. Koh JL, Yan TD, Glenn D and Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Annals of Surgical Oncology*. 2009; 16(2): 327-333. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0234-2>
 34. Marin D, Catalano C, Baski M, et al. 64-Section multidetector row CT in the preoperative diagnosis of peritoneal carcinomatosis: correlation with histopathological findings. *Abdominal Imaging*. 2010; 35(6): 694-700. doi: 10.1007/s00261-008-9464-9
 35. Duhr CD, Kenn W, Kickuth R, et al. Optimizing of preoperative computed tomography for diagnosis in patients with peritoneal carcinomatosis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2011; 9(1): 171. doi: 10.1186/1477-7819-9-171
 36. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *Journal of Surgical Oncology*. 2010; 102(6): 565-570. doi: 10.1002/jso.21601
 37. Flicek K, Ashfaq A, Johnson CD, et al. Correlation of radiologic with surgical peritoneal cancer index scores in patients with Pseudomyxoma Peritonei and peritoneal carcinomatosis: how well can we predict resectability? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016; 20(2): 307-312. doi: 10.1007/s11605-015-2880-6
 38. Franiet T, Diederichs G, Engelken F, et al. Multi-detector CT in peritoneal carcinomatosis: diagnostic role of thin slices and multiplanar reconstructions. *Abdominal Imaging*. 2009; 34(1): 49-54. doi: 10.1007/s00261-008-9372-z.
 39. Laghi A, Bellini D, Rengo M, et al. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *La Radiologia Medica*. 2017; 122(1): 1-15. doi: 10.1007/s11547-016-0682-x
 40. Liberale G, Lecocq C, Garcia C, et al. Accuracy of FDGPET/CT in colorectal peritoneal carcinomatosis: potential tool for evaluation of chemotherapeutic response. *Anticancer Research*. 2017;37(2): 929-934. DOI:10.21873/anticancer.11401
 41. Pasqual EM, Bertozzi S, Bacchetti S, et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery. *Anticancer Research*. 2014; 34(5): 2363-2368.
 42. Dromain C, Leboulloux S, Auperin A, et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdominal Imaging*. 2008; 33(1): 87-93. doi: 10.1007/s00261-007-9211-7
 43. Bamba Y, Itabashi M, and Kameoka S. Clinical use of PET/CT in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology*. 2012; 59(117):1408-1411. doi: 10.5754/hge11640
 44. Choi EK, Yoo IR, Park HL, et al. Value of surveillance 18F-FDG PET/CT in colorectal cancer: comparison with conventional imaging studies. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012; 46(3):189-195. doi: 10.1007/s13139-012-0145-9
 45. Brendle C, Schwenzer NF, Rempp H, et al. Assessment of metastatic colorectal cancer with hybrid imaging: comparison of reading performance using different combinations of anatomical and functional imaging techniques in PET/MRI and PET/CT in a short case series. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016; 43(1): 123-132. doi: 10.1007/s00259-015-3137-z
 46. Satoh Y, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Diagnosis of peritoneal dissemination: comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT. *American Journal of Roentgenology*. 2011; 196(2): 447-453. doi: 10.2214/AJR.10.4687
 47. Dohan A, Hoeffel C, Soyer P, et al. Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI. *The British Journal of Surgery*. 2017; 104(9): 1244-1249. doi: 10.1002/bjs.10527
 48. Huang CJ, Jiang JK, Chang SC, et al. Yang. Serum CA125 concentration as a predictor of peritoneal dissemination of colorectal cancer in men and women. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(47): e5177. doi: 10.1097/MD.0000000000005177
 49. Thomassen I, van Gestel YRBM, Aalbers AGJ, et al. Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014; 40(5): 511-514. doi: 10.1016/j.ejso.2014.01.013
 50. Najah H, Lo Dico R, Dohan A, et al. A feasibility study of the use of computed virtual chromoendoscopy for laparoscopic evaluation of peritoneal metastases. *Surgical Endoscopy*. 2017; 31(2): 743-751. doi: 10.1007/s00464-016-5028-1
 51. Barabino G, Klein JP, Porcheron J, et al. Intraoperative near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green in colorectal carcinomatosis surgery: proof of concept. *European Journal of Surgical Oncology*. 2016; 42(12): 1931-1937. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.389
 52. Lieto E, Auricchio A, Cardella F, et al. Fluorescence-guided surgery in the combined treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: preliminary results and considerations. *World Journal of Surgery*. 2018; 42(4): 1154-1160. doi: 10.1007/s00268-017-4237-7
 53. Liberale G, Vankerckhove S, Caldon MG, et al. Fluorescence imaging after indocyanine green injection for detection of peritoneal metastases in patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a pilot study. *Annals of Surgery*. 2016; 264(6): 1110-1115. doi: 10.1097/SLA.0000000000001618
 54. Harlaar NJ, Koller M, de Jongh SJ, et al. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a single-centre feasibility study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016; 1(4): 283-290. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30082-6
 55. Taylor F, Mangat N, Swift IR, and Brown G. Proforma based reporting in rectal cancer. *Cancer Imaging*. 2010; 10(1A): S142-S150. doi: 10.1102/1470-7330.2010.9092
 56. Chandramohan A, Thrower A, Smith SA, et al. 'PAUSE': a method for communicating radiological extent of peritoneal malignancy. *Clinical Radiology*. 2017; 72(11): 972-980. doi: 10.1016/j.crad.2017.07.005
 57. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg*. 1981;11(2):127-39. doi: 10.1007/BF02468883
 58. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology*. 1994;41(2):124-9.
 59. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996;82:359-374. doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23
 60. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer*. 2013;37(8):979-84. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00058-2](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00058-2)
 61. Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 263-267. doi: 10.1200/JCO.2011.37.1039

62. Passot G, You B, Boschetti G, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy: a new prognosis tool for the curative management of peritoneal colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug;21(8):2608-14. doi: 10.1245/s10434-014-3647-0
63. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5344-51. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5299
64. Kohne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol*. 2002;13(2):308-17. doi: 10.1093/annonc/mdf034
65. Chua TC, Morris DL, Saxena A, et al. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1560-7. doi: 10.1245/s10434-010-1522-1
66. Go PH, Klaassen Z, Meadows MC, Chamberlain RS. Gastrointestinal cancer and brain metastasis: a rare and ominous sign. *Cancer*. 2011; 117: 3630-3640. doi: 10.1002/cncr.25940
67. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer*. 2011; 128: 2717-2725. doi: 10.1002/ijc.25596
68. Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Oct;118:54-62. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.006
69. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Retrospective analysis of the TRIBE trial by GONO. *Ann Oncol*. 2018 Jul;29(7):1528-1534. doi: 10.1093/annonc/mdy140
70. Hurwitz HI, Tan BR, Reeves JA, et al. Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOX-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). *Oncologist*. 2019 Jul;24(7):921-932. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0344
71. Schmoll H-J, Meinert FM, Cygon F, et al. "CHARTA": FOLFOX/bevacizumab vs FOLFOXIRI/bevacizumab in advanced colorectal cancer - Final results, prognostic and potentially predictive factors from the randomized phase II trial of the AIO. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 suppl (May 20), 35(15): 3533-3533. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3533
72. Sastre J, Vieitez JM, Gomez-España MA, et al. Randomized phase III study comparing FOLFOX + bevacizumab versus folfoxiri + bevacizumab (BEV) as 1stline treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with ≥ 3 baseline circulating tumor cells (bCTCs). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15) suppl:3507-3507. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3507
73. Birnleitner H, Sachet M, Bachleitner-Hofmann T, Oehler R. Immunogenic effects of FOLFOXIRI plus Bevacizumab therapy in colorectal peritoneal carcinomatosis. The 6th Leading International Cancer Immunotherapy Conference in Europe. *European Journal of Cancer*. 2019;110:S1eS34. doi.org/10.1016/j.ejca.2019.01.039
74. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли: *Практические рекомендации RUSSCO*. #3s2, 2019; т. 9, с.324–364. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-324-364
- [Fedyanin M, Gladkov O., Gordeev S, et al. Practical recommendations for the treatment of colorectal and rectosigmoid cancer. *Malignant Tumors: Practical Guidelines for RUSSCO*. #3s2, 2019; vol. 9, pp.324–364. (in Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-324-364]
75. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol*. 2019 Dec 10;37(35):3401-3411. doi: 10.1200/JCO.19.01340
76. Huabin Hu, Kun Wang, Wei Wang, et al. FOLFOXIRI with or without cetuximab as conversion therapy in patients with RAS/BRAF wild-type unresectable liver metastases colorectal cancer: The FOCULM study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 38(4):suppl:99-99. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.99
77. Lopez-Crapez E, Adenis A, Thezenas S, et al. FOLFIRINOX plus cetuximab (CET) or bevacizumab (BEV) in patients (pts) with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) with BRAF mutated (mut) tumors: A subgroup analysis of the UNICANCER PRODIGE 14-ACCORD 21 (METHEP2) trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15):suppl:3548-354. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.354
78. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2007;25:3456–3461
79. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol*. 2009;20:674–680. doi: 10.1200/JCO.2007.11.2144
80. van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009;27:3117–3125. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6663
81. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, Shacham-Shmueli E, Rivera F, Kwok-Keung Choi C, Santoro A. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:1964–1970. doi: 10.1093/annonc/mdp236.
82. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):398-411. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30798-3.
83. Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC, et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without Cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage II colon cancer (CC): result from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):959
84. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011;29:11–16. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0855
85. de Gramont A, van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1225–1233. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70509-0
86. Lumachi F, Chiara GB, Tozzoli R, et al. Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016 Jan;36(1):13-9
87. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283-301. doi: 10.2147/CLEP.S34285
88. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995;221(1):29-42. doi: 10.1097/0000658-199501000-00004
89. Portilla AG, Shigeki K, Dario B, Marcello D. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):228-231. doi: 10.1002/jso.21068
90. Dromain C, Caramella C, Dartigues P, et al. Liver, lung and peritoneal metastases in colorectal cancers: is the patient still

- curable? What should the radiologist know. *Diagn Interv Imaging*. 2014 May;95(5):513-23. doi: 10.1016/j.diii.2014.03.011
91. Wademan M, Ha J, Singh H, et al. Current indications, techniques and results of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for intra-abdominal malignancies. *Surgery Curr Res*. 2012; 2:4. DOI: 10.4172/2161-1076.1000125
92. Sugarbaker PH. Prevention and Treatment of Peritoneal Metastases: a Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol*. 2019 Mar;10(1):3-23. doi: 10.1007/s13193-018-0856-1
93. Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7: 108-115. DOI:10.1038/nrclinonc.2009.217
94. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer*. 1948;40:634-656
95. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *J Am Med Assoc*. 1955;159:1704-1707. doi: 10.1001/jama.1955.02960350004002
96. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, Heidelberger C, Johnson RO, et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. *Cancer*. 1967;20:1351-1381. doi: 10.1002/1097-0142(196709)20:9<1351::aid-cnrcr2820200902>3.0.co;2-#
97. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:689-701. doi: 10.1016/s1055-3207(03)00029-2
98. Jones RB, Myers CE, Guarino AM et al. High volume intraperitoneal chemotherapy ("belly bath") for ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1978;1:161-166. doi: 10.1007/BF00253116
99. Cunliffe WJ, Sugarbaker PH. Gastrointestinal malignancy: rationale for adjuvant therapy using early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC). *Br J Surg*. 1989;76:1082-1090. doi: 10.1002/bjs.1800761030
100. So JBY, Ji J, Han SU, et al. Extensive peritoneal lavage after curative gastrectomy for gastric cancer study (EXPEL): An international multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(4):suppl:279-279. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.279
101. Emoto S, Sunami E, Yamaguchi H, et al. Drug development for intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *SurgToday*. 2014;44: 2209-2220. doi: 10.1007/s00595-014-0848-x
102. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Takabe K. Current treatment options for colon cancer peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2014 September 21; 20(35):12493-12500. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12493
103. Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, et al. Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *International Journal of Surgical Oncology*. 2015, Article ID 610597, 6 pages. <https://doi.org/10.1155/2015/610597>
104. Silva CR, F. Ruiz JM, and Estévez IB. Are there intra-operative hemodynamic differences between the Coliseum and closed HIPEC techniques in the treatment of peritoneal metastasis? A retrospective cohort study. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017; 15(1): 51. doi: 10.1186/s12957-017-1119-2.
105. Spiliotis, A. Rogdakis, A. Vaxevanidou, A. Datsis, et al. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Journal of B.U.ON*. 2009; 14(2): 259-264.
106. Gupta N, Asif S, Gandhi J, et al. Role of CRS and HIPEC in appendiceal and colorectal malignancies: Indian experience. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2017; 36(2): 126-130. doi: 10.1007/s12664-017-0747-3
107. Facy O, Combier C, Poussier M, et al. High pressure does not counterbalance the advantages of open techniques over closed techniques during heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin. *Surgery*. 2015; 157(1): 72-78. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.006
108. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010; 28:63-68. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285
109. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 3284-3292. doi: 10.1200/JCO.2004.10.012
110. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 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; 15:2426-2432. doi: 10.1245/s10434-008-9966-2
111. Wu W, Yan S, Liao H, et al. Curative versus palliative treatments for colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis: a systemic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(68):113202-113212. doi: 10.18632/oncotarget.21912
112. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. A randomized phase III trial comparing primary tumor resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 study (iPACS). *J Clin Oncol*. 2020;38 (suppl 4; abstr 7). doi: 10.1093/jco/hyz173
113. Vaillant JC, Nordlinger B, Deuffic S, et al. Adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil in high-risk colon cancer: A multicenter phase III trial. *Ann Surg*. 2000; 231: 449-456. doi: 10.1097/0000658-200004000-00001
114. Nordlinger B, Rougier P, Arnaud JP, et al. Adjuvant regional chemotherapy and systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy alone in patients with stage II-III colorectal cancer: a multicenter randomized controlled phase III trial. *Lancet Oncol*. 2005; 6: 459-468. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70222-9
115. Quenet F, Goere D, Mehta SS, et al Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg*. 2011;254: 294-301. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182263933
116. Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with mitomycin C versus oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *J Surg Oncol*. 2014;110:779-785. doi: 10.1002/jso.23728
117. Song N, Pogue-Geile KL, Gavin PG, et al. Clinical Outcome From Oxaliplatin Treatment in Stage II/III Colon Cancer According to Intrinsic Subtypes: Secondary Analysis of NSABP C-07/NRG Oncology Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Sep 1;2(9):1162-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2314
118. Leung V, Huo YR, Liauw W, Morris DL. Oxaliplatin versus mitomycin C for HIPEC in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:144-149. doi: 10.1016/j.ejso.2016.09.015
119. Wisselink DD, Braakhuis LLF, Gallo G, et al. Systemic review of published literature on oxaliplatin and mitomycin C as chemotherapeutic agents for hyperthermic intraperitoneal; chemotherapy in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2019 Oct;142:119-129. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.06.014
120. Sipok A, Sardi A, Nieroda C, et al. Comparison of survival in patients with isolated peritoneal canceromatosis from colorectal cancer treated with cytoreduction and Melphalan or Mitomycin-C as hiperthermic intraperitoneal chemotherapy agent. *Int J of Surg Oncol*. 2018 articleID 1920276. doi: 10.1155/2018/1920276
121. Ihemelandu C, Sugarbaker PH. Management for Peritoneal Metastasis of Colonic Origin: Role of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: A Single Institution's

- Experience During Two Decades. *Ann Surg Oncol.* 2017 Apr;24(4):898-905. doi: 10.1245/s10434-016-5698-x
122. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36, no. 18_suppl. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA3503
123. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al. Adjuvant HIPEC in patients with colon cancer at high risk of peritoneal metastases: Primary outcome of the COLOPEC multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2019;37 (suppl 4; abstr 482). DOI: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.482
124. Goere D, Glehen O, Quenet F, et al. Results of a randomized phase 3 study evaluating the potential benefit of a second-look surgery plus HIPEC in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP- NTC01226394). *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36, no. 15_suppl:3531-3531. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3531
125. Elias D, Delpero JR, Sideris L, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11: 518-521. doi: 10.1245/ASO.2004.09.008
126. Mahteme H, Hansson J, Berglund A, et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer.* 2004; 90: 403-407. doi: 10.1038/sj.bjc.6601586
127. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4011-4019. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.1142
128. McConnell YJ, Mack LA, Francis WP, et al. HIPEC + EPIC versus HIPEC-alone: differences in major complications following cytoreduction surgery for peritoneal malignancy. *J Surg Oncol.* 2013;107:591–596. doi: 10.1002/jso.23276
129. Khosrawipour V, Khosrawipour T, Kern AJP, et al. Distribution pattern and penetration depth of doxorubicin after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a postmortem swine model. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2016;142(11): 2275–2280. doi: 10.1007/s00432-016-2234-0
130. Robella M, Vaira M, and De Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an Gastroenterology Research and Practice innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World Journal of Surgical Oncology.* 2016; 14:p.128. doi: 10.1186/s12957-016-0892-7
131. Tempfer CB, Solass W, Buerkle B, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in a woman with pseudomyxoma peritonei: A case report. *Gynecol Oncol Rep.* 2014;10:32–5. doi: 10.1016/j.gore.2014.10.001
132. Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, et al. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *European Journal of Surgical Oncology.* 2017; vol. 43, no. 11, pp. 2178–2183. doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.010
133. Demtröder C, Solass W, Zieren J, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis. *Colorectal Disease.* 2016; 18(4): 364–371. doi: 10.1111/codi.13130
134. Kakchekeeva T, Demtroder C, Herath NI, et al. In vivo feasibility of electrostatic precipitation as an adjunct to Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (ePIPAC). *Ann Surg Oncol.* 2016;23:5592–8. doi: 10.1245/s10434-016-5108-4
135. Sugarbaker PH. Normothermic intraperitoneal chemotherapy long term (NIPEC-LT) in the management of peritoneal surface malignancy, an overview. *Pleura and Peritoneum.* 2017;2:85–93. doi: 10.1515/pp-2017-0012
136. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;36(19):1922-1929. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8613
137. Armstrong DK, Walker JL. Role of Intraperitoneal therapy in the initial management of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Sep 20;37(27):2416-2419. DOI: 10.1200/JCO.19.00671
138. Braam HJ, Boerma D, Wiezer MJ, Ramshorst V. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy during primary tumour resection limits extent of bowel resection compared to two-stage treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:988–993. doi: 10.1016/j.ejso.2013.06.002
139. Froysnes I, Larsen S, Spasojevic M, et al. Complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastasis in Norway: prognostic factors and oncologic outcome in a national patient cohort. *J Surg Oncol.* 2016 Aug;114(2):222-7. doi: 10.1002/jso.24290
140. Faron M, Macovei R, Goere D, et al. Linear relationship of peritoneal cancer index and survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:114–9. doi: 10.1245/s10434-015-4627-8
141. Paul BK, Ihemelandu C, Sugarbaker PH. Prior surgical score: an analysis of the prognostic significance of an initial nondefinitive surgical intervention in patients with peritoneal carcinomatosis of a colorectal origin undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2018 Mar;61(3):347-354. doi: 10.1097/DCR.0000000000001003
142. Bachet JB, Moreno-Lopez N, Vigano L, et al. BRAF mutation is not associated with an increased risk of recurrence in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2019 Aug;106(9):1237-1247. doi: 10.1002/bjs.11180
143. Alzahrani NA, Valle SJ, Fisher OM, et al. Iterative cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A multi-institutional experience. *J Surg Oncol.* 2018;1-11. doi: 10.1002/jso.25277.
144. Braam HJ, van Oudheusden TR, de Hingh IHJT, et al. Patterns of recurrence following complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2014; 109:841-847. doi: 10.1002/jso.23597
145. Piso P, Stierstorfer K, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M. Benefit of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with isolated peritoneal metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33 (11):1559-1567. doi: 10.1007/s00384-018-3146-z
146. van Eden WJ, Elekonawo FMK, Starremans BJ, et al. Treatment of isolated peritoneal recurrences in patients with colorectal peritoneal metastases previously treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:1992-2001. doi: 10.1245/s10434-018-6423-8
147. Sugarbaker PH. Pharmacology of chemotherapy treatments for peritoneal metastases: optimizing and augmenting HIPEC. *Pleura Peritoneum.* 2017 Jun 1; 2(2): 43–45. doi: 10.1515/pp-2017-0011
148. Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В., Полоцкий Б.Е. и соавт. Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИИХ - HIPEC) в комбинированном лечении местнораспространенного и интраперитонеально диссеминированного рака желудка и других форм опухолей. Российская Онкологическая Конференция, Ноябрь, 2007г. [Ter-Ovanesov MD, Budeinok UV, Polockii BE, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (HIPEC) in the combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer and other forms of tumors. Russian oncological congress. 2007 (in Russ.)]