

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ КАРЦИНОМАТОЗ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ (обзор литературы)

Сушков О.И., Ачкасов С.И.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор Ю.А.Шелыгин)

*[Ключевые слова: карциноматоз, канцероматоз, рак толстой кишки,
циторедуктивная операция, внутрибрюшная химиотерапия]*

PERITONEAL COLORECTAL CARCINOMATOSIS. APPROACHES TO TREATMENT (REVIEW)

Sushkov O.I., Achkasov S.I.

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

[Keywords: colorectalcarcinomatosis, colorectalcancer, cytoreductive surgery, intraperitoneal chemotherapy]

*Адрес для переписки: Сушков О.И., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423, e-mail:info@gpnc.ru*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Перитонеальный карциноматоз (ПК) – одна из форм метастазирования рака желудка, толстой кишки и яичников. При этом эксфолианты опухоли различного размера могут располагаться как на париетальной, так и на висцеральной брюшине [42]. В течение длительного времени ПК рассматривался как терминальная стадия заболевания с плохим прогнозом, и проведение паллиативной системной полихимиотерапии было единственно приемлемым видом лечения. При этом у больных достаточно быстро могла развиться обструкция тонкой и толстой кишок, выраженная форма асцита или раковая кахексия. В этой ситуации основной целью возможного выполнения паллиативной операции был контроль нежелательных симптомов карциноматоза и устранение и/или профилактика развития кишечной непроходимости. На этом фоне продолжительность жизни такого рода пациентов ограничивалась 5-9 месяцами, в зависимости от степени распространенности онкологического процесса [34,49]. В 1985 году Sugarbaker P.H. [57] впервые предложил новую стратегию для лечения злокачественных поражений брюшины у больных колоректальным раком. В 1995 году он описал потенциально радикальный комбинированный подход в лечении такого рода больных, заключа-

ющийся в проведении циторедуктивной операции и внутрибрюшной химиотерапии, рассматривая ПК, как локорегиональное проявление опухоли [33]. При этом интраперитонеальная химиотерапия выполнялась в двух вариантах. Первый – гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (HIPEC, ГВБХТ), и второй – ранняя послеоперационная интраперитонеальная химиотерапия (EPIC).

Вначале такой подход был применен при лечении перитонеальной псевдомиксомы и злокачественной мезотелиомы. Начиная с 2000 года, комбинация циторедуктивной операции и HIPEC стала с успехом применяться и при других видах карциноматоза, включая карциноматоз при колоректальном раке в большинстве онкологических центров Европы и Северной Америки [6]. Стоит отметить, что если стандартизация техники, заключающейся в достижении максимально возможного объема циторедукции связывается с Sugarbaker P.H. [60], то приоритет в отношении концепции HIPEC, принадлежит Elias D. (1994), который изначально назвал ее интраоперационной перитонеальной хемогипертермией (IPCH) [16]. Основной точкой приложения этой процедуры являются невидимые глазу поражения брюшины. ГВБХТ, являясь эффективной и безопасной, оказалась еще, что не менее важно, воспроизводимой в других специализированных центрах [1-5].

Затруднительно с эпидемиологической точки зре-

ния достоверно точно оценить распространенность ПК при колоректальном раке. Известно, что частота выявления синхронного карциноматоза брюшины у больных раком толстой кишки, по данным разных авторов, колеблется от 4,8% до 15% [35,41].

При этом рецидив перитонеального карциноматоза может возникнуть у 50% пациентов с синхронным карциноматозом, перенесших, казалось бы, радикальные операции с химиотерапией или без нее [29,38,56,73]. Более того, около 25% таких больных могут также иметь метастазы в печень и легкие, что существенно ухудшает их шансы на выздоровление.

Если говорить о метасинхронном карциноматозе, то до 25% всех рецидивов колоректального рака ассоциировано с поражением брюшины, т. е. с карциноматозом. Помимо этого, стоит отметить, что до 30% случаев смерти от колоректального рака также обусловлено распространением заболевания по брюшине [10].

Длительное время ПК считался терминальным проявлением колоректального рака и лечение, подразумевающее под собой паллиативную системную химиотерапию, обеспечивало невысокие показатели выживаемости данной категории больных. Так, по данным исследований, проведенных в конце 80-х и 90-х годах прошлого века, таких как многоцентровое исследование EVOCAPE [49], Jayne D.G. [35], оказалось, что медиана выживаемости составила 5 и 9 месяцев, соответственно. До конца 90-х годов больные с ПК получали монокимиотерапию 5-фторурацилом в различных режимах или в сочетании с другими препаратами. 30% больных положительно отвечали на проводимую химиотерапию, демонстрируя среднюю выживаемость на уровне 9-12 месяцев и 3-х летнюю выживаемость на уровне менее 5% [35].

В течение последних 15 лет возможности лечения колоректального рака в сочетании с ПК значительно расширились благодаря появлению таких препаратов, как иринотекан и оксалиплатин. В последующем в арсенале химиотерапевта появились моноклональные антитела, направленные против рецепторов фактора роста эндотелия сосудов и рецепторов эпидермального фактора роста (VEGF и EGFR) [11,12,26,32,36,50,64]. Различные комбинации химиотерапевтических препаратов в tandem с этими новыми биологическими препаратами в настоящее время составляют основную стратегию противоопухолевого лечения распространенного колоректального рака. Тем не менее, по данным ряда исследований [7,11,12,24,26,32,36,50,64], средняя выживаемость этой группы больных не превышает 24 месяцев. С другой стороны, не

понятно, у какого числа подобная терапия проводилась при изолированном карциноматозе, ведь у большинства больных также имелось сочетанное поражение печени и/или легких. В настоящий момент нет убедительных данных, свидетельствующих о том, что цитостатические препараты при системном действии могут создать необходимую для гибели опухолевых клеток концентрацию в области пораженной брюшины.

Считается, что механизм метастазирования при карциноматозе отличается от такового при гематогенном или лимфогенном пути метастазирования. Ведущую роль здесь отдают непосредственному попаданию опухолевых клеток с поверхности опухоли в перитонеальную жидкость с последующей имплантацией в брюшину. В некоторых ситуациях также возможно обсеменение брюшины в ходе операции [11,12,32,36,50,64]. Еще одним механизмом развития карциноматоза может быть гематогенное распространение опухолевых клеток по брюшине, хотя убедительных доказательств этой теоретической возможности не существует. Для понимания механизма перитонеальной диссеминации необходимо иметь представление о строении брюшины.

Брюшина представляет собой структуру, покрывающую все органы брюшной полости, и состоит из слоя мезотелиальных клеток, лежащих на базальной мембране и пяти слоев соединительной ткани, включающей интерстициальные клетки, коллагеновую матрицу с гиалуроновыми кислотами и протеогликанами. Толщина брюшины составляет всего около 90 мкм. Она продуцирует смазочное вещество, облегчающее контакт между внутренними органами, а также выступает в качестве барьера для внутрибрюшной инфекции. Брюшину считают «первой линией обороны» против имплантации опухолевых клеток. В то же время, ее защитные свойства значительно снижаются при повреждении, что может значительно облегчить их имплантацию [17,58,61].

Поверхность брюшины содержит отверстия, сообщающиеся с субмезотелиальным лимфатическим пространством [6], куда могут попадать свободные опухолевые клетки из брюшной полости, с последующим развитием карциноматозных узлов. Стоит отметить, что подобные отверстия, в основном, имеются на поверхности диафрагмы, брыжейке тонкой кишки, большом и малом сальнике, жировых подвесках толстой кишки и на тазовой брюшине. Они редко обнаруживаются на брюшине, покрывающей печень, поверхность селезенки, серозную поверхность желудка и тонкой кишки, что объясняет, почему эти органы чаще поражаются карциноматозом во время заключительного этапа перитонеальной диссеминации.

Таким образом, можно сказать, что инфильтрация опухолью серозной оболочки, перфорация кишечной стенки на уровне опухоли, а также грубые манипуляции или разрушение опухоли во время операции могут привести в действие следующие механизмы, запускающие развитие ПК [6]:

1. Распространение опухолевых клеток из первичной опухоли в свободную брюшную полость;
2. Оседание свободных опухолевых клеток на поврежденную перитонеальную поверхность;
3. Инвазия опухоли в подбрюшинное пространство;

Циторедуктивный подход, как элемент программы при лечении карциноматоза.

В 1989 году Sugarbaker P. впервые в мире назвал ПК манифестацией неопластического процесса локорегионарной природы [56].

Расположение очагов карциноматоза на брюшине, особенно при отсутствии отдаленных гематогенных метастазов, подразумевает возможность их удаления вместе с брюшиной. Данная лечебная стратегия базируется на выполнении операции, направленной на достижение максимальной циторедукции, выражающейся в удалении всех видимых опухолевых узлов в брюшной полости и последующей ГВБХТ. Интраоперационная химиотерапия, после хирургического удаления визуально определяемых опухолевых узлов воздействует на «микроскопические проявления» опухоли, которые всегда присутствуют после операции, и в последующем могут стать причиной рецидива карциноматоза [26,56,57].

Во многом комбинированный подход, предложенный Sugarbaker, и заключающийся в сочетании агрессивной хирургии и гипертермической внутрибрюшной химиотерапии, опирается на понимание физиологии брюшины и ее роли в развитии карциноматоза.

Одной из причин недостаточной эффективности системной химиотерапии при лечении карциноматоза авторы называют расположение мишеней (карциноматозных депозитов) в бессосудистых внутрибрюшинных спайках [24]. Таким образом, существует непреодолимый для химиопрепарата с высокой молекулярной массой барьер даже при наличии высокой концентрации химиопрепарата в плазме крови.

Проведение внутрибрюшной химиотерапии высокомолекулярными препаратами (митомидин С – 334 Да, оксалиплатин – 397 Да) позволяет создать высокую концентрацию химиопрепарата непосредственно у опухолевого очага [9,34,51,53,63,75], при минимальном проникновении в плазму крови и минимальной токсичности [59,71,74]. При этом обеспечиваются благоприятные фармакокине-

тические профили (соотношение концентрации препарата в перитонеальной жидкости к плазме для митомидина 75:1, для оксалиплатина – 25:1) [9,34,51,53,63,75].

Такой подход в отношении доставки химиопрепарата к опухолевому очагу помогает решить проблему резистентности системной химиотерапии, существенно повышая концентрацию химиопрепарата локально, а также позволяет существенно снизить системную токсичность.

Franko J. (2010) опубликовал результаты ретроспективного исследования, в котором показал, что средняя выживаемость больных, подвергшихся циторедуктивной хирургии и ГВБХТ, оказалась в 2 раза больше, чем после системной химиотерапии с биологическими агентами (бевацизумаб) и составила – 34,7 и 16,8 месяцев, соответственно ($P < 0,001$) [23].

Помимо цитотоксического действия на опухолевые клетки, разрушающий эффект также оказывает гипертермия. Стоит сказать, что исследования, посвященные влиянию гипертермии на гибель опухолевых клеток, были проведены еще в середине 90-х годов. In vitro было установлено, что раковые клетки (in vitro), начиная погибать при 42°C, полностью разрушаются при 45°C [8].

Прогноз для пациентов с ПК, которые подвергаются комбинированному лечению, во многом зависит от распространенности поражения, оцениваемого при помощи перитонеального ракового индекса (PCI) и возможности выполнения максимального объема циторедукции [69].

В настоящее время для оценки распространенности карциноматоза широко используется количественная система, при которой PCI брюшной полости определяется как суммарный PCI ее 9 областей и PCI4 регионов тощей и подвздошной кишки. Распространенность ПК в каждой области оценивается по шкале от 0 до 3 баллов по шкале размера очагов (LS – lesion size) в зависимости от их размера [34]:

LS₀ – видимых опухолевых узлов нет;

LS₁ – опухолевые узлы меньше 0,5 см;

LS₂ – опухолевые узлы больше 0,5 см, но меньше 5 см;

LS₃ – опухолевые узлы больше 5 см или сливаются между собой.

Перитонеальный раковый индекс – это сумма показателей по шкале LS в 13 областях брюшной полости. Показатель диссеминации может колебаться от 0 до 39.

Необходимо отметить, что основной задачей циторедуктивной операции при карциноматозе брюшины является ее удаление с опухолевыми очагами совместно с другими органами и/или структурами,

вовлеченными в опухолевый процесс [75]. Впервые эта технология была описана Sugarbaker и включала 6 этапов (Peritonectomy procedures), которые необходимо выполнить полностью или частично, принимая во внимание распространенность и выраженность ПК [61]:

1. Тазовая перитонэктомия с/без тотальной пангистерэктомией, с/без резекцией прямой кишки (по Гартману или с формированием низкого колоректального анастомоза);
2. Удаление большого сальника с/без спленэктомией;
3. Перитонэктомия с левого купола диафрагмы;
4. Перитонэктомия с правого купола диафрагмы и удаление Глиссоновой капсулы печени;
5. Удаление малого сальника с/без холецистэктомией;
6. Различные варианты резекций органов брюшной полости.

Для оценки полноты выполнения циторедукции в настоящее время широко применяется шкала Sugarbaker (Completeness of Cytoreduction Score/CCS) [34]. Обозначение CC-0 указывает на отсутствие видимой опухоли; CC-1 – остаточная опухоль представлена в виде узелков $\leq 2,5$ мм в диаметре; CC-2 – остаточная опухоль представлена узлами от 2,5 мм до 2,5 см в диаметре; и CC-3, остаточные опухолевые узлы более 2,5 см в диаметре.

Концептуально, оценка полноты циторедукции чрезвычайно важна при комбинированном лечении ПК на фоне колоректального рака, так как химиопрепарат, введенный интраперитонеально, способен эффективно воздействовать, проникая в опухолевый узел на брюшине при его размере $\leq 2,5$ мм. Тем не менее, максимальные показатели выживаемости может обеспечить CC-0 циторедукция [10,69].

Выполнение циторедуктивной операции у пациентов с ПК нецелесообразно, если невозможно осуществить полный объем циторедукции. Чаще всего это бывает в тех случаях, когда имеется обширное вовлечение тонкой кишки, особенно на протяжении, или поражение органов гепатобилиарной зоны. То же относится к вовлечению корня брыжейки тонкой кишки и массивному поражению забрюшинных лимфатических узлов. В подобных ситуациях ГВБХТ позволяет лишь контролировать такие симптомы болезни, как нарастающий асцит [25], не улучшая показателей выживаемости.

В большинстве случаев, особенно при больших значениях PCI, для определения возможности выполнения полной циторедукции необходима эксплоративная лапаротомия. Определить на дооперационном этапе фактическую распространенность ПК бывает затруднительно. В 2013

году в исследовании Rodt A.P. было показано, что отказ от выполнения полной циторедукции, вследствие распространенности ПК, в ходе операции и ограничение объема вмешательства только паллиативной резекцией, не приводит к росту числа послеоперационных осложнений (9,4%) и летальности-0, а также не ухудшает показатели выживаемости. Так, средняя выживаемость оказалась равна 12,7 мес. Иными словами, в спорных ситуациях именно лапаротомия надо расценивать, как последнее диагностическое мероприятие при выборе способа лечения [48].

Так, по данным японского исследования, выживаемость зависит от достижения полного объема циторедукции. Средняя продолжительность жизни и пятилетняя выживаемость у больных с полной циторедукцией была статистически значимо выше, чем при неполной – 25,9 мес. и 20%, и 8,9 мес. и 9,9%, соответственно ($p < 0,001$) [76]. В то же время ГВБХТ не улучшает показатели выживаемости у пациентов с неполной циторедукцией CC-2/CC-3. По данным другого японского исследования, 2-х летняя выживаемость больных с неполной циторедукцией составила 27%, по сравнению с 65% у больных с тотальным удалением опухолевой ткани из брюшной полости ($p = 0,004$) [38]. Однако, стоит отметить, что применение ГВБХТ возможно и с паллиативной целью, например, для контроля за асцитами с целью профилактики развития тонкокишечной обструкции [25].

Следует обратить особое внимание на тот факт, что агрессивный циторедуктивный подход при лечении перитонеального карциноматоза в сочетании с ГВБХТ связан с достаточно высоким уровнем послеоперационных осложнений. Так, Halkia E. (2015), проанализировал результаты 25 исследований, посвященных лечению различных типов ПК, опубликованных между 2006 и 2014 годами и включавших от 8 до 1290 пациентов. Было установлено, что частота развития послеоперационных осложнений достигает 62%, что сравнимо с обширными операциями на органах брюшной полости. Уровень летальности варьирует от 0 до 10% [31]. Кроме того, на частоту осложнений оказывают влияние общее состояние пациента, и, особенно, опыт хирургической команды [45,52]. Наиболее часто встречающимися осложнениями являются внутрибрюшные абсцессы, перфорации кишечника, кишечные свищи, кишечная непроходимость, повреждение желчных протоков, сопровождающееся длительным желчеистечением, панкреатит, пневмония, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии [40,54,76,77]. Nadi R. (2006) в качестве факторов, статистически значимо влияющих на частоту

развития осложнений указывает продолжительность операции и восполненную кровопотерю [30]. Наиболее распространенными причинами смерти при комбинированном лечении ПК называют перфорацию кишечника, миелосупрессию, дыхательную недостаточность, стафилококковую инфекцию и тромбоэмболию легочной артерии [54].

Повышение температуры при проведении ГВБХТ, использование сочетания химиотерапевтических препаратов, теоретически, может реализоваться в большую частоту послеоперационных осложнений после операций по поводу ПК. Так, Elias D. (2007) опубликовал результаты исследования, в котором для ГВБХТ, проводимой при температуре 43 °С, использовались оксалиплатин с иринотеканом. Частота осложнений при использовании двух препаратов в ходе ГВБХТ оказалась равна 66%, а летальность составила 4%. Наиболее частым внутриабдоминальным осложнением были кишечные свищи – 24%, а экстраабдоминальным – легочная инфекция (16%). Гематологическая токсичность 4 степени (нейтропения, тромбоцитопения) оказалась на уровне 11%. Анализ результатов показал, что имеется прямая корреляционная зависимость между частотой развития экстраабдоминальных осложнений и индексом перитонеального карциноматоза, числом резецированных органов, продолжительностью оперативного вмешательства и уровнем кровопотери [54]. Схожие данные, в отношении факторов риска развития осложнений при комбинированном лечении ПК были приведены и другими исследователями [27,30].

Виды внутрибрюшной химиотерапии.

Главной идеей, обосновывающей целесообразность выполнения внутрибрюшной химиотерапии при ПК, является тот факт, что данный способ введения противоопухолевого агента позволяет локально создать высокие концентрации химиопрепарата с минимальными системными последствиями. Глубина его проникновения в опухолевую ткань при проведении ГВБХТ, как было установлено, составляет максимум 2-3 мм [78]. Именно такая глубина и определяет общепринятый максимально допустимый размер карциноматозных узлов в ≤2,5 мм, которые могут быть по разным причинам не удалены в ходе циторедуктивной операции в расчете на потенцирующее действие гипертермии при проведении ГВБХТ [66].

До исследования, проведенного Flessner M. (2003), оставался нерешенным вопрос: «Может ли перитонэктомия изменить фармакокинетические свойства химиопрепарата, используемого при ГВБХТ?». Было показано, что выполнение даже больших объемов перитонэктомии не влияет на фармакоки-

нетику химиотерапевтического агента [22].

Кроме того, было показано, что максимальные преимущества внутрибрюшной химиотерапии реализуются, когда она проводится сразу после операции до начала захвата опухолевых клеток фибрином и до образования из-за спаек замкнутых пространств в брюшной полости, что практически неизбежно после столь агрессивной и травматичной операции.

Ранняя послеоперационная внутрибрюшная химиотерапия в классическом виде начинается сразу после удаления опухоли и осуществляется при помощи перитонеального диализа, основной задачей которого является удаление фибрина и микроскопических клеток из брюшной полости. По завершении операции в брюшную полость вводится раствор митомицина С на 23 часа. В дальнейшем, со 2 по 5 послеоперационный дни, в брюшную полость вводится раствор химиопрепарата, заменяемого ежедневно при помощи установленных во время операции дренажей [21]. Этот способ внутрибрюшинной химиотерапии с одной стороны увеличивает вероятность того, что все оставшиеся опухолевые клетки подвергаются воздействию цитостатика, а с другой стороны повышает вероятность возникновения побочных эффектов химиопрепарата и, следовательно, послеоперационных осложнений.

Гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия проводится при более высокой, в сравнении с ранней послеоперационной температуре. Таким образом, повреждающее воздействие на опухолевые клетки химиопрепарата усиливается гипертермией. Происходит разрушение клеточной мембраны опухолевой клетки, ее цитоскелета, а также макромолекул. Нарушается синтез и механизмы репарации ДНК. Кроме того, температура выше 43 °С характеризуется непосредственным цитостатическим действием [54]. Повышенная температура может играть важную роль при проведении внутрибрюшной химиотерапии, увеличивая терапевтические эффекты некоторых химиотерапевтических агентов, таких как митомицин С и цисплатин [44,55,65], приводя к токсическому «шоку» в опухолевых клетках. При этом степень их повреждения снижается от поверхности опухолевого узла к более глубоким слоям [39].

Существует два метода проведения ГВБХТ: открытый и закрытый. Оба метода заключаются во введении в брюшную полость больших объемов раствора химиопрепарата при температуре 42-43 °С.

Открытая методика, описанная Sugarbaker P.H. (1995), называется «Колизей». После завершения циторедуктивного этапа операции, хирург проводит внутрибрюшную химиотерапию на открытом

животе при температуре выше 41 °C (предпочтительно 42-43 °C) [60]. Формирование межкишечных анастомозов выполняется либо до, либо после химиотерапии и остается на усмотрение хирурга [13].

Другой режим ГВБХТ, называющийся закрытым, проводится после формирования всех межкишечных анастомозов и ушивания лапаротомной раны. Горячий раствор химиопрепарата вводится по дренажам в ушитую брюшную полость. Целью этого режима ГВБХТ является повышение проникновения химиопрепарата в опухоль путем использования повышенного давления в брюшной полости, создаваемого введением большого объема горячего химиотерапевтического раствора.

Оба способа проведения химиотерапии подразумевают использование в брюшной полости большого объема раствора химиопрепарата, нагретого до 42-43 °C, с последующей циркуляцией его в течение 30-90 мин.

До настоящего времени ни одно из исследований не показало клинических преимуществ одного способа перед другим с точки зрения улучшения показателей выживаемости, поэтому считается, что они обладают равной эффективностью.

Теоретически, открытый метод может быть более выгодным, создавая условия для равномерного распределения раствора, а, следовательно, цитостатических агентов внутри брюшной полости. Однако, при этом возрастает риск токсического воздействия препарата на персонал операционной.

Результаты лечения перитонеального карциноматоза.

В настоящее время невозможно проанализировать частоту осложнений, оценить показатели выживаемости для каждого из двух видов лечения: циторедуктивная операция и ГВБХТ, так как обе процедуры проводятся совместно. Подобных исследований никто не предпринимал. При этом, если выбирать какой из двух наиболее часто используемых химиопрепаратов применять, следует учитывать тот факт, что побочные эффекты, связанные с внутрибрюшной химиотерапией, такие как гематологическая токсичность и почечная недостаточность, чаще всего, развиваются в результате использования цисплатина, чем митомицина [27].

Известны два рандомизированных контролируемых исследования, которые были предприняты для сравнения различных подходов в лечении больных с ПК, хотя только одно из них было завершено, как и планировалось [19,68]. В 2003 году в Голландии были опубликованы результаты первого рандомизированного исследования, посвященного значению ГВБХТ. С 1988 по 2001 гг. в исследование было

включено 105 больных с ПК, развившемся на фоне колоректального рака. Циторедуктивные операции без ГВБХТ с последующей системной химиотерапией фторурацилом с лейковорином выполнены 51 из них. Во второй группе (n=54) после операции проводилась ГВБХТ и системная химиотерапия в том же режиме, что и в первой группе. В работе было показано, что средняя выживаемость в группе с ГВБХТ была равна 22,3 мес. против 12,6 мес. в группе без нее (p=0,03) [68].

В 2008 году Verwaal V.J. [67] привел данные 8-летней выживаемости этих пациентов. Показатели средней выживаемости для первой и второй группы были схожи с опубликованными ранее, безрецидивная выживаемость была равна 7,7 и 12,6 мес., соответственно (p=0,02). Пятилетнюю выживаемость продемонстрировали 45% больных группы с ГВБХТ, у которых во время операции удалось добиться полной циторедукции. В группе без ГВБХТ до 5 лет не дожил ни один больной.

В другое рандомизированное исследование, проводимое во Франции с 1996 по 2000 гг., удалось набрать только 35 больных из планируемых 90. При этом в одной группе после циторедуктивной операции выполнялась ранняя послеоперационная внутрибрюшная химиотерапия, а в другой – системная химиотерапия. Исследование было прекращено досрочно из-за неудовлетворенности пациентов критериями включения [15].

Elias D. (2010) провел ретроспективный анализ результатов лечения 523 пациентов с ПК, пролеченных с 1990 по 2007 годы в 23 франкоязычных центрах. Медиана наблюдения составила 45 месяцев. Полного объема циторедукции удалось достичь у 84% оперированных. Все больные после выполнения циторедуктивной операции подвергались воздействию внутрибрюшной химиотерапии. Большинство пациентов (86%) получили ГВБХТ, у 16% больных была применена ранняя послеоперационная химиотерапия. В 9 случаях были реализованы 2 вида химиотерапии. Частота осложнений 3 и 4 степени составила 31%, летальность была равна 3%. Проведенный мультивариантный анализ выявил прямую корреляционную зависимость между выживаемостью больных и следующими факторами. Так, на общую выживаемость статистически значимо влияли перитонеальный раковый индекс (HR, 1,052; 95% CI, 1,029-1,076; P=0,001), полнота циторедукции (HR, 0,446; p=0,05), опыт выполнения подобных операций (HR, 2,389; p=0,0003), (HR, 1,390; p=0,03) и адъювантная химиотерапия (HR, 0,682; p=0,009). При среднем периоде наблюдения 45 месяцев (23:79), общая 1, 3-х и 5-летняя общая выживаемость была 81%, 41%, и 27%, соответственно. В то время, как показатели безрецидив-

ной выживаемости оказались ниже – 47%, 15%, и 10%, соответственно. Средняя выживаемость пациентов оказалась равной 30,1 мес. [20].

Группой исследователей из Эрлангена было показано, что у больных с неполной циторедукцией средняя выживаемость составила лишь 8 месяцев, против 25 месяцев у больных, у которых удалось добиться CC-0/CC-1 объема циторедукции [46]. Именно поэтому считается, что выживаемость больных с ПК, связанным с раком толстой кишки, зависит, главным образом, от степени и распространенности ПК и возможности достижения максимального объема циторедукции.

Другими факторами, определяющими прогноз у пациентов с ПК колоректальной природы, являются гистологическая структура опухоли и степень ее дифференцировки [47]. На основании клинических симптомов, величины перитонеального ракового индекса, гистологической структуры опухоли, наличия поражения региональных лимфоузлов Pelz J.O. (2010) сформировал ретроспективную шкалу оценки тяжести ПК (Retrospective Peritoneal Surface Disease Severity Score – PSDSS). 167 больных, оперированных ранее, были разбиты на 4 группы, в зависимости от выраженности сформированных критериев. Анализ, проведенный в 4-х группах, показал, что у больных с низкодифференцированной аденокарциномой и перстневидно-клеточным раком, наличием поражения лимфоузлов показатели выживаемости статистически значимо хуже. Также перенесенные ранее хирургические вмешательства могут способствовать распространению опухоли в результате нарушения защитного перитонеального барьера. Наряду с этим, длительный интервал между постановкой диагноза и хирургическим вмешательством, наличие синхронных гематогенных метастазов на фоне ПК рассматриваются, как факторы неблагоприятного прогноза [47].

В 2011 году Lemmens V.E. в своем исследовании проанализировал результаты 18 738 операций по поводу колоректального рака. Синхронный карциноматоз был выявлен у 904 (4,8%) больных, составив 24% от больных с заболеванием в стадии M1. Было установлено, что карциноматоз статистически значимо чаще выявлялся при стадии T4 [T4 vs. T1,2: OR 4.7, (4.0-5.6), наличии метастазов в регионарные лимфоузлы [N0 vs. N1,2: OR 0.2 (0.1-0.2)], низкой дифференцировке первичной опухоли [OR 2.1 (1.8-2.5)], молодом возрасте больных [<60 лет vs. >70лет: OR 1.4 (1.1-1.7)], слизистой аденокарциноме [OR 2.0 (1.6-2.4)] и локализации первичного очага в правых отделах [левые отделы vs. правые отделы: OR 0.6 (0.5-0.7)] [41].

Необходимо отметить, что сопоставляя степень

распространенности ПК у больных колоректальным раком и возможность выполнения такого объема циторедукции, большинство исследователей считает возможным и целесообразным применение комбинированного подхода при значении PCI<20, учитывая то, что лишь достижение полного объема циторедукции у этой категории больных является фактором, значимо повышающим шансы на улучшение выживаемости. При принятии решения об операции и ГВБХТ необходимо учитывать общее состояние здоровья пациента. В расчёт должны также приниматься такие клинические факторы, как наличие у больного кишечной непроходимости и асцит, как крайняя степень проявления ПК [14,27,28,47].

Противопоказаниями для использования комбинированного подхода при лечении ПК при колоректальном раке считают плохое общее состояние больного, наличие нерезектабельных метастазов в печени [14] или экстраабдоминальной генерализации заболевания, значительное поражение забрюшинных лимфоузлов, наличие предоперационных клинико-радиологических критериев распространенности ПК, свидетельствующих о нецелесообразности выполнения циторедуктивной операции. До последнего времени дискуссионным вопросом о возможности комбинированного подхода при лечении ПК у пациентов старше 70 лет [30]. Так, решение о циторедуктивной операции и ГВБХТ у больных старшего возраста должно приниматься индивидуально при удовлетворительных показателях общего здоровья.

Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения ПК чрезвычайно важна. Большинство сообщений, посвященных этому вопросу, описывают результаты ретроспективных исследований с различными методическими нарушениями. 13 из 14 исследований в систематическом обзоре Yan T.D. (2006), включавшем два рандомизированных, одно сравнительное исследование, один многоцентровой реестр и 10 серий наблюдений, были с низким уровнем доказательности. При этом медиана выживаемости варьировала от 13 до 29 месяцев. Пятилетняя выживаемость находилась в диапазоне от 11% до 19%. У тех больных, где была достигнута полная циторедукция, медиана выживаемости была выше и составила 28-60 месяцев, а пятилетняя выживаемость – 22-49%. Стоит отметить, что в специализированных центрах показатели 5-летней выживаемости были еще выше и колебались от 32% до 51%. При этом безрецидивная пятилетняя выживаемость, по данным того же исследования, составила 34%. Частота развития осложнений находилась в пределах 23-44%, а летальность – от 0 до 12% [70].

В исследовании американских авторов было установлено, что выживаемость у пациентов после циторедуктивной операции и ГВБХТ лучше, чем после системной химиотерапии (с или без биологических агентов) [24]. Кроме того, чрезвычайно важно отметить, что у пациентов с ограниченным карциноматозом, проведение циторедуктивной операции и внутрибрюшной химиотерапии позволяет добиться средней 5-летней выживаемости в 51 % случаев, по сравнению с 13% у тех, кто получал только системную химиотерапию [18].

Выработка лечебной тактики у пациентов с ПК должна опираться на решение междисциплинарной комиссии, состоящей из хирурга, онколога, патологоанатома, рентгенолога, анестезиолога. Ее основной задачей является комплексная оценка общего состояния здоровья пациента и прогнозирование переносимости значительной по объему циторедуктивной операции в сочетании с ГВБХТ. Также с учетом данных объективных методов диагностики необходимо установить принципиальную возможность достижения полного объема циторедукции. При отрицательном ответе должна быть обсуждена целесообразность проведения неоадьювантной химиотерапии. Таким образом, решение об отказе от хирургического лечения в пользу системной химиотерапии у больных с ПК при колоректальном раке должно приниматься с обязательным привлечением, как хирургов экспертного уровня, так и специалистов диагностических служб для выработки взвешенного решения и определения тактики лечения [13,18,25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированный подход в отношении карциноматоза при раке толстой кишки, включающий проведение циторедуктивной операции и ГВБХТ и направленный на ликвидацию как макро-, так и микроскопических проявлений заболевания применяется все чаще [6,13]. Популяризации этого подхода способствуют данные целого ряда исследований, показавших увеличение показателей выживаемости, а также улучшения качества жизни больных, пролеченных по этой программе [43,68]. Среди перспективных направлений исследований, посвященных профилактике ПК и проводящихся в настоящее время, хотелось бы отметить многоцентровое исследование COLOPEC, стартовавшее в апреле 2015 года, основной целью которого является оценка онкологической эффективности адьювантной ГВБХТ с использованием оксалиплатина у пациентов, подвергшихся радикальной резекции ободочной кишки по поводу рака в стадии Т4,

а также в случаях перфорации кишки на уровне опухоли. В исследование планируется включить 176 больных. В группе стандартного лечения после операции будет проводиться адьювантная химиотерапия, в экспериментальной группе системной химиотерапии будет предшествовать ГВБХТ. Оценка и анализ результатов планируется провести с учетом результатов диагностической лапароскопии, которую планируется выполнить всем больным через 18 месяцев после операции [37].

Еще одним перспективным направлением, возникшим как разновидность ГВБХТ, является внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия, суть которой заключается в обработке, пораженной карциноматозом брюшины химиопрепаратом под давлением. Данный вид лечения был впервые применен в качестве паллиативной помощи у больных с диссеминированным раком желудка и яичников, что позволило замедлить прогрессию заболевания, отсрочить появление нежелательных симптомов (тонкокишечная непроходимость, асцит). Одним из преимуществ метода у данной категории больных является отсутствие необходимости выполнения широкой лапаротомии. Доставка препарата происходит при помощи специального устройства через лапароскопический порт после проведения ревизии и отказа от циторедуктивной операции и ГВБХТ по причине распространенности процесса. Кроме того, при необходимости возможно повторение процедуры. Введение препарата под давлением повышает глубину его проникновения в опухолевые ткани, не требует проведения гипертермии. Для достижения эффекта используется меньшее количество химиопрепарата. По мере освоения методики оказалось, что в некоторых ситуациях больные из нерезектабельной группы переводились в потенциально резектабельную [62]. Таким образом, анализ проведенной литературы показал, что в последние годы произошло качественное изменение стратегии в лечении ПК. Если ранее больным выполнялись только эксплоративная лапаротомия или симптоматическая операция, то разработка и внедрение в клиническую практику комбинированного подхода, включающего агрессивную циторедуктивную операцию и ГВБХТ, позволили не только продлить сроки жизни считающейся ранее безнадежной категории больных, но и, в ряде случаев, добиться пятилетней выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А.М. Циторедуктивные операции и гипертермическая внутрибрюшинная химиоте-

рация в комплексном лечении распространенных форм интраабдоминального рака. Дис. ... док. мед. наук. СПб, 2004. – 312с.

2. Беляева О.А., Беспалов В.Г., Сенчик К.Ю. Экспериментальная технология химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости при раке яичника. Вопросы онкологии. – 2014. – т. 60. – №1. – с. 71-79.

3. Беспалов В.Г., Киреева Г.С., Беляева О.А. Интраоперационное внутрибрюшинное химиоперфузионное лечение цисплатином и диоксидом на модели канцероматоза брюшной полости при раке яичника: оценка безопасности и эффективности. Вопросы онкологии. – 2015. – т. 61. – №4. – с. 647-652.

4. Китаев А.В. Циторедуктивные операции и внутрибрюшная гипертермическая химиотерапия в лечении злокачественных новообразований брюшной полости. Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. – 124 с.

5. Тарасов В.А., Виноградова М.В., Норбаев Ш.Э. Циторедуктивные операции с интраоперационной химиогипертермической перфузией при карциноматозе брюшины: методика, особенности послеоперационного периода, отдаленные результаты. Вопросы онкологии. – 2006. – т. 52. – №6. – с. 638-642.

6. Al-Shammaa H.A., Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. World J. Gastroenterol. – 2008; 14: 1159-66.

7. Anonymous: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced colorectal cancer meta-analysis project. J. Clin. Oncol. – 1992; 10: 896-03.

8. Armour E.Z.P., McEachern D., Wang G. et al. Sensitivity of human cells to mild hyperthermia. Cancer Res. – 1993; 53: 2740-2744.

9. Berthet B., Sugarbaker T.A., Chang D. et al. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. Eur. J. Cancer. – 1999; 35: 413-9.

10. Brucher B.L.D.M., Piso P., Verwaal V. et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC—overview and basics. Cancer investigation. – 2012. – 30. – p. 209-224.

11. De Gramont A., Figer A., Seymour M. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first line treatment in advanced colorectal cancer. J. Clin. Oncol. – 2000; 18: 2938-47.

12. Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D. et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer. A multicenter randomised trial. Lancet. – 2000; 355: 1041-7.

13. Dubé P., Sideris L., Law C. et al. Guidelines on

the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms. Curr. Oncol. – 2015, Vol. 22, p. 100-112.

14. Elias D., Benizri E., Pocard M. et al. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. Eur. J. Surg. Oncol. – 2006;32:632-6.

15. Elias D., Delperro J.R., 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;11:518-21.

16. Elias D., Detroz B., Debaene B. et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemohyperthermia: reliable and unreliable concepts. Hepatogastroenterology. – 1994;41:207-13.

17. Elias D., Goere D., Blot F. et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. Ann. Surg. Oncol. – 2007;14:1818-24.

18. Elias D., Lefevre J.H., Chevalier J. et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. J. Clin. Oncol. – 2009;27:681-5.

19. Elias D., Sideris L., Pocard M. et al. Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients. Ann. Oncol. – 2004;15:781-5.

20. 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(1): 63-68.

21. Esquivel J., Vidal-Jove J., Steves M.A. et al. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. Surgery. – 1993; 113: 631-6.

22. Flessner M., Henegar J., Bigler S. et al. Is the peritoneum a significant transport barrier in peritoneal dialysis? Perit. Dial. Int. – 2003; 23: 542-9.

23. Franko J., Ibrahim Z., Gusani N.J. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. Cancer. – 2010; 116: 3756-62.

24. Franko J., Shi Q., Goldman C.D. 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;30:263-7.

25. Glehen O., Mohamed F., Sugarbaker P.H. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal

- malignancy. *Ann. Surg.* – 2004;240:278-85.
26. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.E. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* – 2004;22:23-30.
 27. Gomes da Silva R., Sugarbaker P. Analysis of 10 prognostic factors in 70 patients having complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *Am. J. Coll Surg.* – 2006;203:878-86.
 28. Gomez Portilla A., Cendoya I., Lopez de Tejada I. et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2005;97:716-37.
 29. Gomez-Portilla A., Kusamura S., Baratti D. et al. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J. Surg. Oncol.* – 2008;98:228-31.
 30. Hadi R., Saunders V., Utkina O. et al. Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *ANZ J. Surg.* – 2006;76:156-61.
 31. Halkia E., Kopanakis N., Nikolaou G. et al. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis. A review on morbidity and mortality. *JBUON.* – 2015; 20 (Suppl. 1): 80-87.
 32. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* – 2004;350:2335-42.
 33. Jacquet P., Averbach A.M., Stephens A.D. et al. Cancer recurrence following laparoscopic colectomy. Report of two patients treated with heated intraperitoneal chemotherapy. *Dis. Colon Rectum.* – 1995;38:1110-4.
 34. Jacquet P., Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat. Res.* – 1996;82:359-374.
 35. Jayne D.G., Fook S., Loi C. et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br. J. Surg.* – 2002;89:1545-50.
 36. Kabbinnavar F.F., Schulz J., McCleod M. et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* – 2005;23:3697-705.
 37. Klaver C.E.L., Musters G.D., Bemelman W.A. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial. *BMC Cancer.* – 2015, 15:428.
 38. Kobayashi H., Enomoto M., Higuchi T. et al. Validation and clinical use of the Japanese classification of colorectal carcinomatosis: benefit of surgical cytoreduction even without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Dig. Surg.* – 2010, 27 (6): 473-480.
 39. Koga S., Hamazoe R., Maeta M. et al. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res.* – 1984;44:1840-2.
 40. Kusamura S., Younan R., Baratti D. et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion. Analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer.* – 2006;106:1144-53.
 41. Lemmens V.E., Klaver Y.L., Verwaal V.J. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int. J. Cancer.* – 2011; 128, 2717-2725.
 42. Losa F., Barrios P., Salazar R. et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Clin. Transl. Oncol.* – 2014; 16 (2): 128-140.
 43. McQuellon R.P., Loggie B.W., Lehman A.B. et al. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann. Surg. Oncol.* – 2003; 10: 155-62.
 44. Mohamed F., Marchettini P., Stuart O.A. et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann. Surg. Oncol.* – 2003; 10: 463-8.
 45. Moran B.J. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J. Public Health.* – 2006; 28: 375-8.
 46. Mulsow J., Merkel S., Agaimy A. et al. Outcomes following surgery for colorectal cancer with synchronous peritoneal metastases. *Br. J. Surg.* – 2011 Dec; 98 (12): 1785-91.
 47. Pelz J.O., Chua T.C., Esquivel J. et al. Evaluation of best supportive care and systemic chemotherapy as treatment stratified according to the retrospective peritoneal surface disease severity score (PSDSS) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *BMC Cancer.* – 2010; 10: 689-701.
 48. Rodt A.P., Sværre R.O., Iversen L.H. Clinical course for patients with peritoneal carcinomatosis excluded from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology.* – 2013, 11: 232.
 49. 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: 358-63.
 50. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N. Engl. J. Med.* – 2000; 343: 905-14.
 51. Sebbag G., Sugarbaker P.H. Peritoneal mesothelioma proposal for a staging system. *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2001; 27: 223-4.
 52. Smeenk R.M., Verwaal V.J., Zoermulder Z.A. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal

- surface disease. *Br. J. Surg.* – 2007;94:1408-14.
53. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. International Union Against Cancer, editors. TNM Classification of Malignant Tumors, 7th edn. Chichester Hoboken: Wiley-Blackwell. – 2010.
54. Stewart J.H. 4th, Shen P., Levine E.A. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann. Surg. Oncol.* – 2005;12:765-77.
55. Sticca R.P., Dach B.W. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2003;12:689-701.
56. Sugarbaker P.H., Cunliffe W.J., Belliveau J. et al. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin. Oncol.* – 1989;16:83-97.
57. Sugarbaker P.H., Gianola F.J., Speyer J.C. et al. Prospective randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery.* – 1985;98:414-21.
58. Sugarbaker P.H., Mora J.T., Carmignani P. et al. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist.* – 2005;10:112-22.
59. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. In: A manual for physicians and nurses, 3rd edn. Grand Rapids, Michigan: The Ludann Company. – 1998.
60. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Ann. Surg.* – 1995;22:29-42.
61. Sugarbaker P.H. Peritoneum as first-line of defense in carcinomatosis. *J. Surg. Oncol.* – 2007; 95 (2): 93-6.
62. Tempfer C.B., Winnekendonk G., Solass W. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study. *Gynecol. Oncol.* – 2015 May; 137 (2): 223-8.
63. Tentes A.A. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2003; 29: 69-73.
64. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* – 2004; 22: 229-37.
65. Van der Speeten K., Stuart O.A., Sugarbaker P.H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J.* – 2009; 15: 216-24.
66. Van Ruth S., Verwaal V.J., Hart A.A. et al. Heat penetration in locally applied hyperthermia in the abdomen during intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anticancer Res.* – 2003;23:1501-8.
67. Verwaal V.J., 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;15:2426-32.
68. Verwaal V.J., van Ruth S., de Bree E. et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* – 2003;21:3737-43.
69. Verwaal V.J., van Ruth S., Witkamp A. et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann. Surg. Oncol.* – 2005;12:65-71.
70. Yan T.D., Stuart O.A., Yoo D. et al. Perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy. *Journal of Translational Medicine.* – 2006, p. 4:17. doi:10.1186/1479-5876-4-17.
71. Yan T.D., Black D., Savady R. et al. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* – 2006; 24: 4011-9.
72. Yan T.D., Links M., Fransi S. et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy – a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann. Surg. Oncol.* – 2007;14:2270-80.
73. Yan T.D., Links M., Xu Z.Y. et al. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms. *Br. J. Surg.* – 2006;93:1270-6.
74. Yan T.D., Sim J., Morris D.L. Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* – 2007;14:1807-7.
75. Yonemura Y., Nojima N., Kawamura T. et al. Mechanisms of the formation of peritoneal dissemination. *Peritoneal dissemination.* Kanazawa: Maeda Shoten. – 1998. p. 1-46.
76. Yonemura Y., Canbay E., Ishibashi H. Prognostic Factors of Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer following Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy The Scientific World Journal Volume. – 2013, Article ID 978394, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/978394>.
77. Youssef H., Newman C., Chandrakumaran K. et al. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin. *Dis. Colon Rectum.* – 2011;54:293-9.
78. Wientjes M.G., Badalament R.A., Wang R.C. et al. Penetration of mitomycin C in human bladder. *Cancer Res.* – 1993; 53: 3314-3320.