



© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.381-006.6-08.019.941

А. А. Захаренко, Д. А. Зайцев*, М. А. Беляев, А. А. Трушин, О. А. Тен, А. С. Натха, К. Н. Вовин, В. А. Рыбальченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КАРЦИНОМАТОЗОМ БРЮШИНЫ

Резюме

Карциноматоз брюшины (КБ) — частое проявление прогрессирования злокачественных заболеваний органов брюшной полости и малого таза. В основе современной стратегии лечения КБ лежит концепция регионарного воздействия в виде циторедуктивных операций и внутрибрюшной химиотерапии, доказавшая свою эффективность при лечении распространенных новообразований аппендикса, мезотелиомы брюшины, распространенного колоректального рака, рака яичников и желудка. Однако при существующих четких критериях выполнения циторедуктивных операций мы наблюдаем отсутствие стандартизованного подхода для внутрибрюшной химиотерапии, которая используется в различных вариантах и режимах в современной практике.

Дальнейшие исследования эффективности различных методик внутрибрюшной химиотерапии и различных вариантов комбинаций их применения необходимы для разработки современных алгоритмов лечения КБ.

Ключевые слова: внутрибрюшная химиотерапия, HIPEC, PIPAC, аэрозольная внутрибрюшная химиотерапия, гипертермия, гипертермическая химиоперфузия, карциноматоз брюшины

Захаренко А. А., Зайцев Д. А., Беляев М. А., Трушин А. А., Тен О. А., Натха А. С., Вовин К. Н., Рыбальченко В. А. Современная стратегия лечения больных с карциноматозом брюшины. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (4): 7–12. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-4-7-12.

* **Автор для связи:** Данила Александрович Зайцев, ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: nu_nrg@mail.ru.

© Composite authors, 2017
UDC 616.381-006.6-08.019.941

A. A. Zakharenko, D. A. Zaitcev*, M. A. Belyaev, A. A. Trushin, O. A. Ten, A. S. Natkha, K. N. Vovin, V. A. Rybalchenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

MODERN STRATEGY IN TREATMENT OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS

Abstract

Peritoneal carcinomatosis (PC) is a common manifestation of progression in peritoneal and gynecologic malignancies. Current primary strategy in treatment of PC is the concept of regional influence by the way of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy, which has proven the efficiency in treatment of common appendicitis tumors, peritoneum mesothelioma, advanced colorectal cancer, ovarian and gastric cancers. However, in spite of the existing unified criteria for performing cytoreductive surgeries, we observe a lack of a standardized approach for intra-peritoneal chemotherapy, which is used in various variants and regimens in modern clinical practice. Further studies of effectiveness of various intra-peritoneal chemotherapy methods and their combinations are necessary for the development of modern algorithms in treatment of PC.

Keywords: intraperitoneal chemotherapy, HIPEC, PIPAC, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, hyperthermia, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, peritoneal carcinomatosis

Zakharenko A. A., Zaitcev D. A., Belyaev M. A., Trushin A. A., Ten O. A., Natkha A. S., Vovin K. N., Rybalchenko V. A. Modern strategy in treatment of peritoneal carcinomatosis. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(4):7–12. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-4-7-12.

* **Corresponding author:** Danila A. Zaitcev, FSBEI HE «I. P. Pavlov SpbSMU» MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: nu_nrg@mail.ru

Карциноматоз брюшины (КБ) — частое проявление прогрессирования злокачественных заболеваний органов брюшной полости и малого таза. Например, при локализации первичной опухоли в толстой кишке частота выявления первичного КБ составляет 8 % [1], при раке желудка этот показатель составляет уже 20 % [2], при раке яичников — до 70 % [3]. Выявление карциноматоза у пациента в большинстве случаев говорит о неблагоприятном течении заболевания (табл. 1).

Медиана выживаемости больных с КБ обычно не превышает 3–14 месяцев в зависимости от локализации первичной опухоли при симптоматическом лечении.

Стандартные методы исследования, такие как УЗИ, МСКТ, МРТ, в большинстве случаев оказываются малоинформативными в диагностике карциноматоза при билиодигестивных опухолях, раке яичников. Например, КТ и даже ПЭТ/КТ обладают достаточно низкой чувствительностью при диффузном и мелкоочаговом карциноматозе (11 и 17 % соответственно) [4]. Поэтому чаще всего начальные стадии КБ выявляются интраоперационно, на этапе диагностической лапароскопии или лапаротомии, и в большинстве случаев являются случайной находкой. Такие пациенты признаются неоперабельными, в дальнейшем им проводится паллиативное или симптоматическое лечение.

Несмотря на расширение спектра химиотерапевтических препаратов, эффективность лечения пациентов с КБ очень низкая. Медиана выживаемости больных, проходящих только системную химиотерапию, зависит от локализации первичной опухоли и составляет 6 месяцев в случае рака поджелудочной железы и желудка и до 60 месяцев в случае мезотелиомы брюшины и новообразований аппендикса [5].

Эффективность системной химиотерапии ограничена перитонеально-плазменным барьером, который не позволяет достигать эффективной концентрации цитостатиков в опухолевых узлах на поверхности брюшины [6].

Применение таргетных препаратов — блокаторов факторов ангиогенеза — Авастина, Цетуксимаба — в дополнение к существующим схемам системной химиотерапии значительно повышает ответ на проводимое лечение и выживаемость. Сообщается о 22 %-м увеличении в общей выживаемости (до 12 месяцев) при лечении распространенного рака толстой кишки [7]. Эффект реализуется через выраженное снижение давления внутритканевой жидкости в опухолевых узлах, что влияет на глубину проникновения препаратов в ткани при их регионарном применении.

В основе современной стратегии лечения КБ лежит концепция регионарного воздействия в виде циторедуктивных операций и внутрибрюшной химиотерапии (ХТ). Наибольшую эффективность вышеуказанный подход показал при лечении распространенных новообразований аппендикса, мезотелиомы брюшины, распространенного колоректального рака, рака яичников [8–15]. В последние годы появились работы, доказывающие эффективность при раке желудка [16, 17].

Эффективность циторедуктивной операции определяется полнотой циторедукции (ССР), которая, в идеале, должна стремиться к нулю, т. е. когда отсутствует макроскопически видимая опухолевая ткань. В таком случае достоверно повышается выживаемость больных [18].

Циторедуктивные операции обычно дополняются регионарной химиотерапией, чаще всего гипертермической перфузией (ННЕС).

Способы и параметры выполнения внутрибрюшной химиотерапии в настоящее время не унифицированы. Существует множество вариантов регионарной химиотерапии — внутрибрюшная химиогипертермическая перфузия (ННЕС), аэрозольная внутрибрюшная химиотерапия (ННЕС), ранняя послеоперационная химиоперфузия (ННЕС), а также методов ее проведения (открытые и закрытые методики), различных физических параметров и, конечно же, различных химиотерапевтических агентов. Препараты для внутрибрюшной химиотерапии должны обладать определенными свойствами — быстрое и глубокое проникновение в ткани брюшины и опухолевые узлы, синергизм с гипертермией или другими физическими факторами, минимальная, системная токсичность. Существуют различные способы улучшения путей доставки препарата к тканям — наночастицы, микросферы, различные биогели [19, 20]. Некоторые авторы сообщают о положительных эффектах регионарного применения некоторых цитостатиков, несмотря на ре-

Таблица 1

Частота встречаемости карциноматоза брюшины и медиана выживаемости этих больных без лечения при наиболее частых первичных опухолях различной локализации

Table 1

Peritoneal carcinomatosis occurrence and median survival in patients with most frequent primary cancer localization

Локализация	Частота выявления первичного КБ, %	КБ при прогрессировании/ рецидиве, %	Медиана выживаемости (без лечения), месяцы
Толстая кишка	8	46	5,2
Желудок	20	60	3,1
Яичники	70	80	6–10
Прямая кишка	27	30	6

зистентность опухоли к системной терапии этим же препаратом [21].

Чаще всего при НИРЕС используются препараты платины (Цисплатин, Оксалиплатин), Митомин С, Доксирубин. Все эти препараты значимо повышают свои фармакодинамические свойства при гипертермии. Наиболее часто применяемым препаратом для проведения внутрибрюшной химиотерапии является Цисплатин, который эффективен как в гипертермическом, так и в нормотермическом режимах, и отлично зарекомендовал себя в лечении карциноматоза при раке яичников, желудка и мезотелиом брюшины. Единственным неблагоприятным фактором его применения является нефротоксичность. Оксалиплатин, в отличие от Цисплатина и Митомина, нестабилен в растворах хлорида натрия и поэтому используется преимущественно в растворах глюкозы, что может приводить к выраженной гипергликемии и электролитным расстройствам в процессе проведения внутрибрюшинной химиотерапии [22]. Доксирубин обладает большей молекулярной массой по сравнению с другими препаратами, что объясняет его пролонгированный эффект в тканях брюшины ввиду более медленного выведения [23]. При его внутрибрюшном применении удается избежать кардиотоксичности, в отличие от внутривенного введения.

Ранняя послеоперационная внутрибрюшная химиоперфузия (ЕРИС) применяется в нормотермическом режиме после циторедукции в 1–5-е сутки послеоперационного периода и позволяет достичь практически полной элиминации резидуальных опухолевых клеток в образующейся соединительной ткани. Она может выполняться как после НИРЕС, так и самостоятельно [24]. Ее недостатками являются высокие риски инфекционных осложнений, удлинение койко-дня. В ЕРИС используются препараты, влияющие на клеточный цикл, такие как 5-фторурацил и таксаны.

Еще одним очень эффективным комбинированным методом является применение НИРЕС одновременно с внутривенным введением препаратов для их более эффективного проникновения в промежуточный слой брюшины, содержащий опухолевые узлы. Эти препараты также повышают свою активность при гипертермии, а внутрибрюшная химиотерапия делает брюшину «температурной мишенью». Исследования подтверждают эффективность применения 5-фто-

урацила и Лейковорина в потенцировании действия Оксалиплатина [25]. Применение препарата Ифосфамида, обладающего выраженной температурной активностью, продемонстрировало наибольшую эффективность [26].

Однако не всегда есть возможность выполнить циторедуктивную операцию при распространенном карциноматозе. Это длительные, травматичные оперативные вмешательства, сопровождающиеся значительным объемом кровопотери, продолжительными послеоперационным и восстановительными периодами, высоким риском периоперационных осложнений и госпитальной летальности, а добиться СС0-1 при распространенном карциноматозе удается достаточно редко. Доказано, что результативность циторедукции СС2 сопоставима с результатами системного химиотерапевтического лечения [27].

Основным клиническим ориентиром, на который опираются при выборе регионарного лечения, является, в первую очередь, индекс карциноматоза брюшины (РСІ). Брюшную полость визуально делят на 13 участков, в каждом из которых оценивают наличие и размеры карциноматозных узлов: 0 баллов – отсутствие узлов, 1 – наличие узлов максимальных размеров до 0,5 см, 2 – от 0,5 до 5,0 см, 3 – размеры узлов превышают 5 см; максимальное количество баллов – 39. РСІ более 20 баллов значимо ухудшает прогноз течения заболевания (табл. 2). На сегодняшний день оптимальным

Таблица 2

Исследование влияния РСІ на лечение больных КБ при раке желудка и толстой кишки после выполнения циторедуктивной операции СС0-1 и НИРЕС

Table 2

PCI impact in peritoneal carcinomatosis of gastric and colon cancer origins patients after treatment with cytoreductive surgery and HIPEC

Авторы	Локализация	Год	РСІ критическое	Заключение
Boerner et al. [28]	Желудок	2016	10	МВ* – 17,2 месяца
Glehen et al. [17]	Желудок	2010	12	МВ – 9,4 месяца
Yonemura et al. [29]	Желудок	2010	6	МВ – 33,6 месяца, при РСІ более 6 – 13,2 месяца
Yang et al. [30]	Желудок	2010	20	МВ – 27,7 месяца, при РСІ более 20 – 6,4 месяца
daSilva and Sugarbaker [31]	Толстая кишка	2006	20	МВ – 41 месяц против 16 месяцев
Elias et al. [32]	Толстая кишка	2014	15	5-летняя выживаемость – 48 против 12 %
Faron et al. [33]	Толстая кишка	2016	12	Общая выживаемость снижается на 1,1 с каждым последующим повышением РСІ на 1

* МВ – медиана выживаемости.

для выполнения оперативного вмешательства рекомендовано значение PCI, не превышающее 10–13 [18]. Большую роль определяет коморбидный статус пациента, оценка рисков развития перитонеальных осложнений, предполагаемый ответ на проводимое лечение и дальнейший прогноз.

Ввиду вышесказанного высокий интерес представляет применение внутрибрюшной терапии как элемента неоадьювантного лечения. Выполнение одной или нескольких процедур химиоперфузии позволяет уменьшить объем опухолевой ткани, улучшить дальнейший прогноз и выполнить полноценную циторедуктивную операцию. Однако применение HIPEC в данном случае осложняется возможным развитием спаечного процесса и выраженного фиброза, что часто является проблемой при повторном проведении HIPEC и технически усложняет выполнение в дальнейшем циторедуктивных операций, а также затрудняет оценку динамики заболевания при выполнении инструментальной диагностики. В таком случае особую актуальность приобретает относительно новый метод — внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIPAC). Методика осуществляется посредством лапароскопического доступа, когда в условиях карбоксиперитонеума до 12–15 мм рт. ст. в брюшную полость при помощи специальной форсунки и помпы высокого давления подается химиотерапевтический агент в виде аэрозоля в течение 30 мин [34, 35]. Таким образом, повышенное давление, мелкодисперсная структура аэрозоля и достижение более равномерного распределения по всей поверхности брюшины позволяют

повысить биодоступность химиопрепарата [36, 37]. У этой методики есть и другие явные преимущества — малоинвазивность и более щадящее воздействие на органы брюшной полости, вследствие чего возможны повторные вмешательства с целью проведения последующих циклов PIPAC, а также визуальной оценки лечебного ответа и выполнения прецизионной биопсии ткани брюшины для последующей гистологической оценки.

В доступной литературе нет единого подхода к оценке степени лечебного патоморфоза после регионарного лечения. С этой целью предприняты попытки унифицировать методику гистологического исследования препаратов брюшины. Группой ученых предложен термин перитонеального регресса (PRGS) и строгий алгоритм заготовки и оценки микропрепаратов, где PRGS = 1 соответствует полному ответу, PRGS = 2 — хороший ответ, PRGS = 3 — слабый ответ, PRGS = 4 — отсутствие ответа (табл. 3) [38].

Забор материала следует проводить по единой методике. Проводится щипковая биопсия из 4 верхних квадрантов — левый верхний, правый верхний, левый нижний, правый нижний, без использования электроинструментария, для получения образцов размерами 3–5 мм. Допустим забор участка брюшины в несколько квадратных сантиметров для подтверждения полного опухолевого ответа. После забора препараты помещаются в 10 %-й формалиновый буфер на 24–48 ч и фиксируются в формалине. Окраска препаратов проводится гемтоксилин-эозином по стандартным методикам. Возможно выполнение иммуногистохимического исследования при подозрении на полный опухолевый ответ и для оценки необходимых мутаций.

В заключение следует отметить, что, несмотря на очевидные преимущества циторедуктивной хирургии в комплексе с внутрибрюшной химиотерапией, такая схема лечения карциноматоза, инициированного злокачественными новообразованиями брюшной полости и малого таза, не представлена в большинстве клинических рекомендаций. Кроме того, во многих ведущих медицинских учреждениях мира применяют самостоятельно разработанные варианты и режимы внутрибрюшной химиоперфузии. Также с недавних пор ведутся клинические исследования по изучению возможности проведения внутрибрюшной ХТ в неоадьювантном режиме. С учетом вышеизложен-

Соответствие индексу перитонеального регресса и гистологической картины

Таблица 3

Table 3

Peritoneal regression score according to histological features

PRGS	Соответствие	Опухолевые клетки	Признаки регресса
1	Полный ответ	Отсутствие	Выраженный фиброз, скопления внеклеточного муцина, инфарктоподобные некрозы
2	Хороший ответ	Присутствуют, регрессивные изменения преобладают над остаточными опухолевыми клетками	Фиброз, внеклеточный муцин, инфарктоподобный некроз преобладает над опухолевыми клетками
3	Слабый ответ	Присутствуют, преобладание резидуальных клеток	Опухолевые клетки преобладают над фиброзом, внеклеточным муцином, инфарктоподобным некрозом
4	Отсутствие ответа	Рост опухолевых клеток, видимый при минимальных увеличениях	Нет признаков регресса, участки «грязного» ишемического некроза, выраженные признаки неопластического ангиогенеза

ного, представляются актуальными дальнейшее изучение вопроса и систематизация имеющихся данных для разработки современных алгоритмов лечения КБ.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Segelman J., Granath F., Holm T. et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer // Br. Journ. of Surgery. — 2012. — № 99. — P. 699–705.
2. Isobe Y., Nashimoto A., Akazawa K. et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry // Gastric Cancer. — 2011. — № 14 (4). — P. 301–316.
3. Fagotti A., Gallotta V., Romano F. et al. Peritoneal carcinosis of ovarian origin // World J. Gastrointest. Oncol. — 2010. — № 2 (2). — P. 102–108.
4. Koh J. L., Tristan D. Y., Glenn D. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis // Ann Surg. Oncol. — 2009. — № 16. — P. 327–333.
5. Rangole Ashvin & Jain Nikhilesh I. Preoperative Preparation and Patient Selection for Cytoreductive Surgery and HIPEC // Indian J. Surg. Oncol. — 2016. — № 7 (2). — P. 208–214.
6. Van der Speeten K., Stuart O. A., Sugarbaker P. H. Pharmacology of perioperative intraperitoneal and intravenous chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy // Surgical oncology clinics of North America. — 2012. — № 21 (4). — P. 577–597.
7. Saltz L. B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study // J. Clin. Oncol. — 2008. — № 26 (12). — P. 2013–2019.
8. Sugarbaker P. H. Preoperative Assessment of Cancer Patients with Peritoneal Metastases for Complete Cytoreduction // Indian J. Surg. Oncol. — 2016. — № 7 (3). — P. 295–302.
9. 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 // Annals of surgical oncology. — 2008. — № 15 (9). — P. 2426–2432.
10. 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 // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2003. — № 21 (20). — P. 3737–3743.
11. Baratti D., Kusamura S., Cabras A. D. et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) // Eur. journal of cancer (Oxford, England; 1990). — 2013. — № 49 (15). — P. 3140–3148.
12. Spiliotis J., Halkia E., Lianos E. et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study // Annals of surgical oncology. — 2015. — № 22 (5). — P. 1570–1575.
13. Marcotte E., Dube P., Drolet P. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin as treatment for peritoneal carcinomatosis arising from the appendix and pseudomyxoma peritonei: a survival analysis // World J. Surg. Oncol. — 2014. — № 12. — P. 332.
14. Sideris L., Mitchell A., Drolet P. et al. Surgical cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from the appendix // Can. J. Surg. — 2009. — № 52 (2). — P. 135–141.
15. Yan T. D., Deraco M., Baratti D. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2009. — № 27 (36). — P. 6237–6242.
16. Yonemura Y., Canbay E., Li Y. et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent // Eur. J. Surg. Oncol. — 2016. — № 42 (8). — P. 1123–1131.
17. Glehen O., Gilly F. N., Arvieux C. et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy // Annals of surgical oncology. — 2010. — № 17 (9). — P. 2370–2377.
18. Sugarbaker P. H. Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: Textbook and Video Atlas. — 2012. — 214 p.
19. Optimization of drug delivery systems for intraperitoneal therapy to extend the residence time of the chemotherapeutic agent / L. De Smet, W. Ceelen, J. P. Remon, C. Vervaeke // The Scientific World Journal. — 2013. — № 2013. — P. 720–858.
20. Dakwar G. R., Shariati M., Willaert W. et al. Nanomedicine-based intraperitoneal therapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis — Mission possible? // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2016.
21. Bakrin N., Bereder J. M., Decullier E. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicenter retrospective cohort study of 566 patients // Eur. J. Surg. Oncol. — 2013. — № 39. — P. 1435–1443.
22. De Somer F., Ceelen W., Delanghe J. et al. Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin // Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. — 2008. — № 28 (1). — P. 61–66.
23. Van der Speeten K., Stuart O. A., Sugarbaker P. H. Pharmacology of perioperative intraperitoneal and intravenous chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy // Surgical oncology clinics of North America. — 2012. — № 21 (4). — P. 577–597.
24. Sugarbaker P. H., Graves T., DeBruijn E. A. et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies // Cancer research. — 1990. — № 50 (18). — P. 5790–5794.
25. Conti M., De Giorgi U., Tazzari V. et al. Clinical pharmacology of intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy // Journal of chemotherapy (Florence, Italy). — 2004. — № 16 (5). — P. 23–25.
26. Van der Speeten K., Stuart O. A., Mahteme H., Sugarbaker P. H. Pharmacokinetic study of perioperative intravenous Ifosfamide // Int. journal. of surgical oncology. — 2011. — № 2011. — P. 185–192.
27. Glehen O., Osinsky D., Cotte E. et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures // Ann. Surg. Oncol. — 2003. — № 10. — P. 863–869.

28. Boerner T., Graichen A., Jeiter T. et al. CRSHIPEC prolongs survival but is not curative for patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* — 2016. — № 23. — P. 3972–3977.
29. Yonemura Y., Endou Y., Sasaki T. et al. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2010. — № 36. — P. 1131–1138.
30. Yang X. J., Li Y., Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: Results from a Chinese center // *J. Surg. Oncol.* — 2010. — № 101. — P. 457–464.
31. da Silva R. G., Sugarbaker P. H. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer // *J. Am. Coll. Surg.* — 2006. — № 203. — P. 878–886.
32. Elias D., Mariani A., Cloutier A. S. et al. Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2014. — № 40. — P. 1467–1473.
33. 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. — P. 114–119.
34. Zakharenko A. A., Natkha A. S., Belyaev M. A. et al. Experimental evidence for the most effective mode of aerosol laparoscopic intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) // *Oncology issues.* — 2017. — № 63 (3). — P. 490–496.
35. Bagnenko S. F., Zakharenko A. A., Nakhta A. S. et al. Clinical and experimental evidences of effective mode of aerosol laparoscopic intraperitoneal chemotherapy // *Vestnik Khirurgii Imeni I. I. Grekova.* — 2017. — № 176 (2). — P. 95–99.
36. Solass W., Kerb R., Murdter T. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy // *Ann. Surg. Oncol.* — 2014. — № 21. — P. 553–559.
37. Tempfer C. B., Solass W., Reymond M. A. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review // *Wien Med Wochenschr.* — 2014. — № 164 (23). — P. 519–528.
38. Peritoneal sampling and histological assessment of therapeutic response in peritoneal metastasis: proposal of the Peritoneal Regression Grading Score (PRGS) // *Pleura and Peritoneum.* — 2016. — № 1 (2). — P. 99–107.

Дата поступления статьи 06.12.2017

Дата публикации статьи 21.12.2017