

19. Challet E. The circadian regulation of food intake. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(7):393–405 (in Engl.). doi: 10.1038/s41574-019-0210-x.
20. Bookout A.L. [et al.]. FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system. *Nat Med.* 2013;19(9):1147–1152 (in Engl.). doi: 10.1038/nm.3249.
21. Tsuneki H., Wada T., Sasaoka T. Chronopathophysiological implications of orexin in sleep disturbances and lifestyle-related disorders. *Pharmacology & Therapeutics.* 2018;186:25–44 (in Engl.). doi: 10.1016/j.pharmthera.
22. Zhu B. [et al.]. A cell-autonomous mammalian 12 hr clock coordinates metabolic and stress rhythms. *Cell Metab.* 2017;25(6):1305–1319.e9 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.004.
23. Zhu B., Dacso C.C., O'Malley B.W. Unveiling «Musica Universalis» of the cell: a brief history of biological 12-hour rhythms. *J. Endocr. Soc.* 2018;2(7):727–752 (in Engl.). doi: 10.1210/js.2018-00113.
24. Hughes M.E. [et al.]. Harmonics of circadian gene transcription in mammals. *PLoS Genet.* 2009;5(4):e1000442 (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pgen.1000442.
25. Buhr E.D., Yoo S.H., Takahashi J.S. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science.* 2010;330(6002):379–385 (in Engl.). doi: 10.1126/science.1195262.
26. Wood S., Loudon A. The pars tuberalis: the site of the circannual clock in mammals? *General and Comparative Endocrinology.* 2018;258:222–235 (in Engl.). doi: 10.1016/j.ygcen.2017.06.029.
27. Lincoln G. A brief history of circannual time. *Journal of Neuroendocrinology.* 2019;31(3):e12694 (in Engl.). doi: 10.1111/jne.12694.
28. Dopico X.C. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nature Communications* 2015;6:7000 (in Engl.). doi:10.1038/ncomms8000.
29. Chen J., Okimura K., Yoshimura T. Light and hormones in seasonal regulation of reproduction and mood. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa130 (in Engl.). doi:10.1210/endo/bqaa130.
30. Mishra I., Kumar V. Circadian basis of seasonal timing in higher vertebrates [Electronic resource]. *Biological Rhythm Research.* 2017:723–738. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09291016.2017.1345447?scroll=top&needAccess=true> (accessed 01.12.2021) (in Engl.). doi: 10.1080/09291016.2017.1345447.
31. Khetagurova L.G. [et al.]. *Khronopatologiya (eksperimental'nye i klinicheskie aspekty) (Chronopathology: experimental and clinical aspects).* Moscow, Nauka. 2004. 355 p. (in Russ.).
32. Schroeder A.M., Colwell C.S. How to fix a broken clock. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013;34(11):605–619 (in Engl.). doi: 10.1016/j.tips.2013.09.002.
33. Agadzhanian N.A., Radysh I.V. *Bioritmy. Sreda obitaniya. Zdorov'e. (Biorhythms. Habitat. Health).* Moscow, RUDN. 2013. 362 p. (in Russ.).
34. Kaznacheev V.P. *Sovremennye aspekty adaptatsii (Current aspects of adaptation).* Novosibirsk, Nauka. 1980. 191 p. (in Russ.).
35. Stepanova S.I. *Bioritmologicheskie aspekty problemy adaptatsii (Biorhythmological aspects of the problem of adaptation).* Moscow, Nauka. 1986. 241 p. (in Russ.).
36. Oranskii I.E. *Khronobiologicheskie aspekty IBS (Chronobiological aspects of cardiac ischemia).* Sverdlovsk. 1988:73–89 (in Russ.).
37. Zhang J., Chatham J., Young M.E. Circadian regulation of cardiac physiology: rhythms that keep the heart beating. *Annual Review of Physiology* 2020;82:79–101 (in Engl.). doi:10.1146/annurev-physiol-020518-114349.
38. Scheer F.A. [et al.]. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *PNAS.* 2010;107(47):20541–20546 (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.1006749107.
39. Meerson F.Z., Malyshev I.Yu. *Fenomen adaptatsionnoi stabilizatsii struktur i zashchita serdtsa (The phenomenon of adaptive stabilization of structures and protection of the heart).* Moscow, Nauka. 1993. 243 p. (in Russ.).
40. Roenneberg T. [et al.]. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 2012;22(10):939–943 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cub.2012.03.038.
41. Chinoy E.D., Duffy J.F., Czeisler C.A. Unrestricted evening use of light-emitting tablet computers delays self-selected bedtime and disrupts circadian timing and alertness. *Physiol Rep.* 2018;6(10):1–15 (in Engl.). doi: 10.14814/phy2.13692.
42. McHill A.W. [et al.]. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(48):17302–17307 (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.1412021111.
43. Englund A. [et al.]. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms.* 2009;7:1–9 (in Engl.). doi: 10.1186/1740-3391-7-5.
44. Lyssenko V. [et al.]. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009;41(1):82–88 (in Engl.). doi: 10.1038/ng.288.
45. Wang J., Yin L., Lazar M.A. The orphan nuclear receptor Rev-erba regulates circadian expression of plasminogen activator inhibitor type. *J Biol Chem.* 2006;281(45):33842–33848 (in Engl.). doi: 10.1074/jbc.M607873200.
46. Hermida R.C., Ayala D.E. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: Improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension.* 2009;54(1):40–46 (in Engl.). doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130203.
47. Maruani J. [et al.]. The neurobiology of adaptation to seasons: relevance and correlations in bipolar disorders. *Chronobiology International.* 2018;35(10): 1335–1353 (in Engl.). doi: 10.1080/07420528.2018.1487975.

УДК 616-006

© М.В. Забелин, А.С. Сафонов, Н.В. Кузнецов, 2021

М.В. Забелин<sup>1</sup>, А.С. Сафонов<sup>1,2</sup>, Н.В. Кузнецов<sup>2</sup>  
**ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ С ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ  
 ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ (HIPEC).  
 ИСТОРИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА**

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

*Цель исследования:* проанализировать научные публикации, посвященные циторедуктивной хирургии с проведением внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (CRS/HIPEC).

*Материал и методы:* зарубежные и отечественные научные публикации.

*Результаты и обсуждение.* В зарубежной литературе опубликованы результаты клинических исследований, оценивающих эффективность CRS/HIPEC по сравнению с циторедуктивной хирургией (CRS) у пациентов с перитонеальным канцероматозом различной этиологии. Показатели длительной выживаемости были выше в группе больных, которым выполнялась CRS/HIPEC. Несмотря на достаточное количество многоцентровых ретроспективных исследований по изучению лечения перитонеального канцероматоза различной этиологии, пока еще нет однозначного ответа, определяющего показания и противопоказания для выполнения CRS/HIPEC.

**Заключение.** Лечение перитонеального канцероматоза и эволюция процедуры HIPEC направлены на оптимизацию разных методов лечения, включая селекцию пациентов, предоперационную подготовку, а также определение наиболее безопасных и эффективных схем химиотерапии. Для этого необходимы исследования в области CRS/HIPEC для дальнейшей стандартизации данной методики.

**Ключевые слова:** гипертермия, HIPEC, циторедуктивная хирургия, перитонеальный канцероматоз брюшины.

M.V. Zabelin, A.S. Safonov, N.V. Kuznetsov

## CYTOREDUCTIVE SURGERY WITH HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY (HIPEC). HISTORICAL PERSPECTIVE

**Purpose:** to analyze scientific publications on cytoreductive surgery with intra-abdominal hyperthermic chemotherapy (HIPEC) procedure.

**Material and methods:** foreign and domestic scientific publications.

**Results and discussion.** In the foreign literature, the results of clinical studies evaluating the effectiveness of CRS/HIPEC compared to CRS in patients with peritoneal carcinomatosis of various etiologies have been published, while long-term survival rates were higher in the group who underwent CRS/HIPEC. Despite the fact that there is a sufficient variety of multicenter retrospective studies on the treatment of peritoneal carcinomatosis of various etiologies, there is still no clear answer defining indications and contraindications for performing CRS/HIPEC.

**Conclusions.** The treatment of peritoneal carcinomatosis and the evolution of the HIPEC procedure is aimed at optimizing different treatment methods at many levels, including patient selection, preoperative preparation, and determining the safest and most effective chemotherapy regimens. More research is needed in the field of CRS/HIPEC, which will undoubtedly help to further standardize this technique.

**Key words:** hyperthermia, HIPEC, cytoreductive surgery, peritoneal carcinomatosis.

Лечение перитонеального канцероматоза существенно изменилось с развитием хирургии и системной терапии рака. Циторедуктивная хирургия (CRS) с последующей гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией (HIPEC) значительно повлияли на улучшение исходов у отдельных пациентов с данными проявлениями. Потребовалось сто лет, чтобы данная методика прошла много стадий эволюции до своей первоначальной концепции. Прогрессивные изменения связаны с усовершенствованием и стандартизацией техники, формулированием единого «языка» для описания объема опухолевого поражения и резекции, улучшением подбора химиотерапевтических препаратов на основе гистогенеза опухоли, снижением хирургической заболеваемости и смертности. Лечение CRS/HIPEC играет важную роль в ведении отдельных пациентов с перитонеальным канцероматозом, и его роль, несомненно, будет пересматриваться по мере появления новых методов.

Перитонеальный канцероматоз является одним из проявлений прогрессирования злокачественности опухолевого процесса, приводящего к разрушительным последствиям для организма. За последнее столетие подход к CRS/HIPEC менялся и эволюционировал (рис. 1) [1]. Значительные успехи в лечении микроскопических опухолевых очагов были достигнуты после достижения адекватной полной циторедукции (CRS) – макроскопического удаления видимых опухолевых очагов в сочетании с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией (HIPEC).

Еще в 1930-х годах описан первоначальный опыт обширных оперативных вмешательств при местно распространенном раке

яичников. В последующие десятилетия применение внутрибрюшинной химиотерапии было изучено при перитонеальном канцероматозе яичникового происхождения и других злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. В 1970-х и 1980-х годах гипертермия все чаще используется при внутрибрюшной химиотерапии с целью повышения ее эффективности воздействия на клетки опухоли, повышения эффективности действия химиопрепаратов. С тех пор при заболеваниях брюшины процедура HIPEC в сочетании с CRS стала значимым инструментом в практике онколога. При этом некоторые злокачественные новообразования с перитонеальной диссеминацией рассматриваются не как «системная» проблема, не поддающаяся хирургическому лечению, а как «локальная», для решения которой может быть оправдан достаточно агрессивный подход. Возможно, это обусловлено улучшением понимания биологии опухолевой клетки некоторых злокачественных новообразований (ЗНО) при наличии положительного ответа на системную химиотерапию. По мере разработки новых препаратов и технологий, для дальнейшего углубленного понимания биологии опухоли применение HIPEC, вероятно, будет продолжать эволюционировать. В данной статье авторы кратко постарались изложить историю CRS и HIPEC, осветили некоторые значимые события с момента зарождения циторедуктивных методик хирургического лечения до наших дней.

Цель исследования – проанализировать зарубежные научные публикации, посвященные циторедуктивной хирургии с внутрибрюшной гипертермической химиотерапией (HIPEC).

## Материал и методы

Важная роль первичной CRS установлена более 80 лет назад при местнораспространенных ЗНО брюшной полости. В 1934 году Meigs J.V. в Нью-Йорке впервые описал оперативное вмешательство по поводу удаления опухоли при раке яичников, исходя из предположения, что редукция макроскопического объема опухоли уменьшит развитие таких осложнений, как кишечная непроходимость, перфорация, асцит, кровотечение и т.д. [2]. Послеоперационная лучевая терапия и химиотерапия использовались в качестве адъювантной терапии с целью уменьшения частоты местного рецидива [3,4].

«Агрессивные» объемные циторедуктивные оперативные вмешательства не стали основой оперативного лечения перитонеального канцероматоза яичников до конца 1960-х и начала 1970-х годов. Накопленный опыт лечения продемонстрировал связь между обширной CRS и дальнейшим улучшением по-

казателей выживаемости у данной группы больных [5,6]. Исследователи Griffiths C.T., Parker L.M. и Fuller A.F. из National Cancer Institute представили положительные данные о показателях выживаемости больных раком яичников II и III стадий при остаточном размере опухолевых масс <1,6 см после CRS [7]. В последующем при проведении адъювантной химиотерапии показатели выживаемости значительно улучшились [8]. С целью повышения эффективности действия химиотерапии в условиях «адъювантной» терапии была предложена концепция применения CRS, когда исследователям необходимо на ранних фазах роста опухоли осуществить возможность «доставки» химиопрепарата к опухолевым очагам. Чем меньше опухолевая масса, тем эффективнее воздействие химиопрепарата. Удаление крупных некротических опухолевых очагов в местах потенциальной перфорации/непроходимости кишечника значительно улучшает показатели выживаемости.

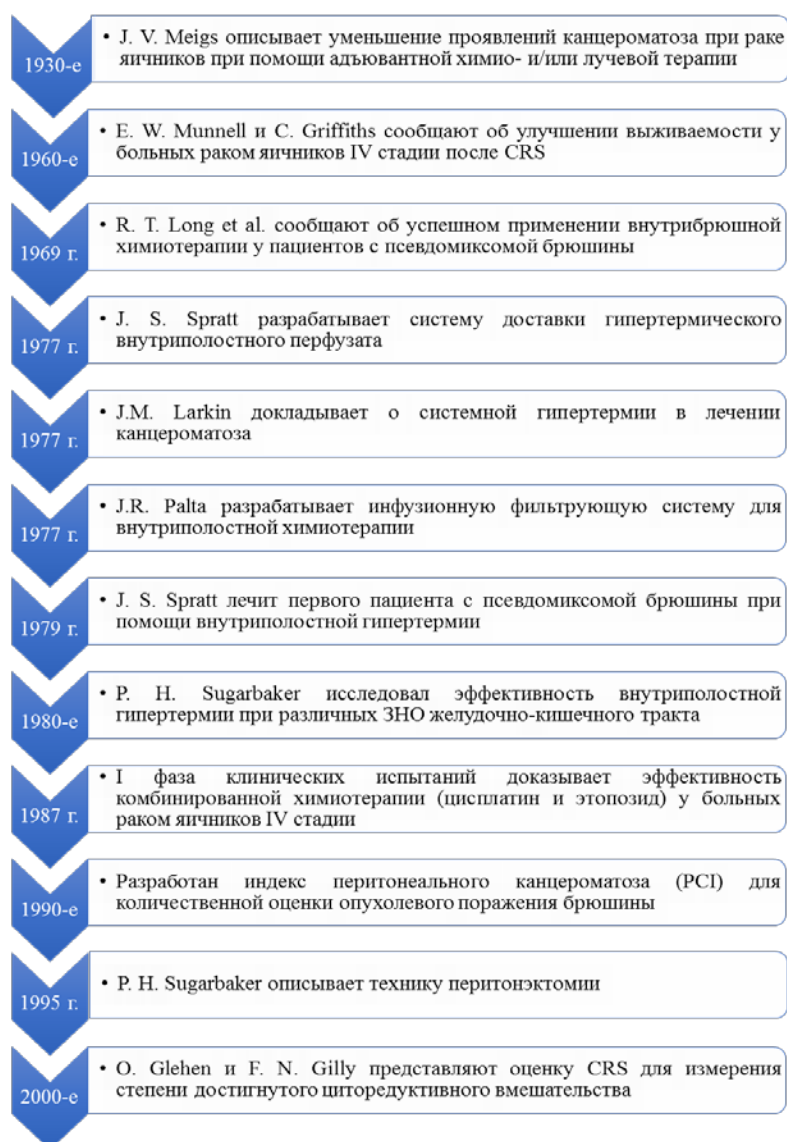


Рис. Исторические аспекты эволюции CRS/HIPEC

Лечение псевдомиксомы брюшины (ПМБ), возникающей из червеобразного отростка, а реже из муцинозных опухолей яичников, заканчивалось выполнением только паллиативных оперативных вмешательств. Поскольку отдаленное метастазирование при данном заболевании наблюдается относительно редко, то манифестация происходит за счет осложнений в виде кишечной непроходимости или кровотечения. Также необходимо отметить, что в большинстве случаев системная химиотерапия часто неэффективна у данной группы пациентов. Из вышесказанного следует, что CRS является основным методом лечения данной патологии. В 1969 году группа исследователей из Алабамы Long с соавт. представили доклад о долгосрочных результатах выживаемости у отдельных групп пациентов с ПМБ, перенесших этапные хирургические вмешательства совместно с адъювантной химиотерапией или лучевой терапией. Несмотря на небольшую выборку, установлено, что у пациентов, перенесших множественные циторедуктивные операции наряду с введением алкилирующих агентов (внутрибрюшинно или перорально), отмечаются заметно лучшие показатели выживаемости по сравнению с другими методами [9]. Аналогичные результаты были получены при анализе клинического опыта, начиная с 1950 по 1970 годы в Memorial Sloane-Kettering Cancer Center [10].

1970-е годы ознаменовались более широким использованием адъювантной терапии, включающей лучевую внутривенную химиотерапию и внутрибрюшную химиотерапию. Все более углублялось понимание фармакокинетических различий между внутривенным и внутрибрюшным введением химиотерапии в лечении перитонеального канцероматоза [11]. Исследование, сравнивающее внутривенное и внутриполостное введение цисплатина с целью определения уровня токсичности у собак, показало одинаковое количество препарата в венозной крови через 4 часа и повышение его в брюшной полости после внутриполостного введения [12]. Данное исследование лишь подтвердило концепцию о том, что внутриполостная химиотерапия может улучшить терапевтический эффект в лечении перитонеального канцероматоза. Примерно в это же время Palta с соавт. из University of Missouri Columbia разрабатывают систему фильтрации для внутрибрюшной инфузии химиотерапевтических препаратов [13]. Параллельно изучается влияние системной и общей гипертермии на организм пациентов с запущенными формами рака [14].

Одновременно Spratt с соавт. из The University of Louisville в Кентукки объединяют все вышеизложенные концепции в термическую трансфузионно-инфильтрационную систему с целью доставки нагретого раствора химиопрепарата в брюшную полость [15]. Это способствовало рециркуляции внутриполостной жидкости, фильтрации раствора с поддержанием концентрации препарата при постоянной заданной температуре. В итоге данная система позволила осуществлять инфузию гипертермического раствора в больших объемах без значительного повышения температуры тела. После доклинических испытаний данная методика была применена на пациенте с рецидивирующей псевдомиксомой брюшины (ПМБ). Пациент ранее перенес CRS с последующими курсами адъювантной терапии. Так, в 1979 году впервые данная методика опробована на пациенте, который удовлетворительно перенес процедуру [16].

Дальнейшие исследования продолжились в начале 1980-х годов у пациентов с перитонеальным канцероматозом и ПМБ. Химиопрепараты вводились внутрибрюшинно в концентрациях до 30 раз больше по сравнению с внутривенным введением. Кроме того, высокий внутрибрюшной клиренс препарата позволял снизить системную токсичность.

К середине 1980-х годов уже был накоплен достаточный опыт, демонстрирующий преимущества внутрибрюшной химиотерапии по сравнению с системной терапией. В 1987 году опубликовано одно из первых исследований, доказывающее противоопухолевую активность цисплатина и этопозида при внутрибрюшном введении [17]. Позже при оценке отдаленных результатов данного исследования авторы сообщили о долгосрочной выживаемости пациентов с перитонеальным канцероматозом яичниковой этиологии – средняя выживаемость более 49 месяцев у пациентов с остаточными опухолями менее 2 см [18]. Дальнейшие исследования относительно эффективности действия химиопрепаратов при ЗНО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с перитонеальной диссеминацией были инициированы Sugarbaker P.H. в Washington Cancer Institute [19]. Дополнительные проспективные исследования были проведены с целью изучения прогностических показателей выживаемости и влияния неoadъювантной химиотерапии у пациентов, после внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (HIPEC) по поводу злокачественных новообразований ЖКТ [20,21].

По мере накопления раннего опыта появились многообещающие данные о положительных исходах заболевания, в связи с чем интерес к данной проблеме быстро вырос. Так, в результате доклинических исследований, проведенных в Японии по изучению применения НИРЕС у крыс с имплантированным канцероматозом, была продемонстрирована более длительная выживаемость в группах животных, получавших гипертермическую перфузию митомицином С по сравнению с контролем или крыс, получавших только гипертермию или митомицин С [22]. Аналогичные ранние клинические исследования были проведены в небольших когортах пациентов с диссеминированным раком желудка, которые продемонстрировали также более длительную выживаемость [23,24]. Несмотря на то, что в исследованиях говорилось об относительно краткосрочном наблюдении, частота осложнений была низкой, а пациенты демонстрировали обнадеживающие показатели выживаемости. Дальнейшие исследования начались с изучения других химиопрепаратов для внутрибрюшной инфузии при лечении опухолей различной этиологии.

По мере накопления опыта в области внутрибрюшинной гипертермической химиотерапии была признана важная необходимость стандартизации CRS. Довольно рано стало очевидным, что полнота циторедукции (ПЦ) связана с исходом выживаемости. Одно из самых первых исследований при раке яичников продемонстрировало, что ответ на терапию и прогноз выживания наиболее выражен, когда остаточный объем опухолевых узлов был меньше 2 см [18].

Многочисленные исследования канцероматоза, обусловленные ЗНО ЖКТ выявили схожие результаты – коррелирующая закономерность остаточного объема опухоли с исходом и прогнозом заболевания. Выработка методов оценки полноты резектабельности опухоли (дооперационно и интраоперационно), безопасности и системности методики явилась важным достижением в области CRS. Немаловажным компонентом CRS являлось выполнение перитонэктомии, особенно для первичных опухолей брюшины. Поэтапный подход к формированию стандарта CRS был изложен Р.Н. Sugarbaker в 1995 году [25]. Данный стандарт предполагалось применять при перитонеальном канцероматозе различной этиологии. Классически представлены шесть отдельных процедур перитонэктомии: оментэктомия со спленэктомией, перитонэктомия левого верхнего квадранта, перитонэк-

томия правого верхнего квадранта, малая оментэктомия с холецистэктомией, дистальная гастрэктомия с удалением сальниковой сумки и тазовая перитонэктомия с резекцией кишки [26,27]. Р.Н. Sugarbaker подробно описал хирургический подход, включающий перитонэктомию и связанную с ней резекцию соседних органов, вовлеченных в опухолевый процесс.

В процессе эволюции данной методики были описаны и использованы многочисленные способы доставки химиопрепарата, причем у каждого способа есть свои преимущества и недостатки [28]. Открытый доступ, или метод «Колизея», выполняется за счет размещения силиконовой пластиковой платформы, помещенной поверх ретракторного аппарата и открытой брюшной полости с фиксацией к коже. Аналогичный подход, описанный Р.Н. Sugarbaker в 1999 году, предполагает подачу химиопрепарата через перитонеальный катетер [29]. Преимуществом открытого подхода является прямой доступ хирурга к брюшной полости во время процедуры – возможность распределять нагретый раствор равномерно по всей брюшной полости и добиваться однородной температуры. Потенциальными недостатками этой процедуры являются быстрая потеря тепла, требующая больших усилий для поддержания идеальной гипертермической температуры, а также потенциальное воздействие химиопрепарата на операционную бригаду при распылении частиц [28]. Для сравнения, закрытый доступ включает в себя закрытие передней брюшной стенки перед проведением процедуры, что уменьшает проблему потери тепла. Также формируется пространство, в котором можно поддерживать скорость потока для однородной гипертермии и воздействия на ткани с положительным давлением для увеличения биодоступности химиопрепарата [30]. Основным недостатком закрытой методики является неравномерное распределение химиопрепарата в брюшной полости, приводящее к скоплению жидкостей и накоплению химиопрепарата и тепла [31]. В попытках объединить потенциальные преимущества этих двух методов разработаны альтернативные методы, использующие полуоткрытый подход. Техника включает использование расширителя брюшной полости, поддерживаемого ретрактором и закрепленного на краях кожи водонепроницаемой мембраны. После край аппарата приподнимается над уровнем кожи, обеспечивая манипуляции над содержимым брюшной полости и сохраняя уровень гипертермии без потери жидкости [32].

В начале 2000-х годов Elias с соавт. провели проспективное исследование I и II фаз с оценкой в общей сложности семи различных методов доставки химиопрепарата у 32 пациентов и выявили, что закрытые методы не позволяют достичь идеального температурного режима по сравнению с открытыми методами с ретракцией краев кожи [31]. Однако, несмотря на преимущества и недостатки разных методов, пока нет проспективных рандомизированных исследований, определяющих показания и результаты каждого подхода.

В связи с тем, что большинство пациентов с перитонеальным канцероматозом классифицируются как IV стадия заболевания, возникла необходимость в разработке количественной оценки опухолевого поражения как с точки зрения прогноза, так и с точки зрения возможности выполнения CRS. Необходимо установить критерии отбора пациентов для CRS и HIPEC, основанных на размере опухолевого имплантата и степени распространенности заболевания в брюшной полости. Изначально повышенная опухолевая нагрузка рассматривалась как негативный прогностический фактор в лечении перитонеального канцероматоза и общей выживаемости. В связи с этим в 1990-х годах Sugarbaker разработал индекс перитонеального канцероматоза (PCI) [33,34,35]. Это балльная шкала оценки перитонеального канцероматоза, варьирующая от 1 до 39 баллов, которая включает в себя оценку локализации и размер опухолевых очагов. Брюшная полость и малый таз условно разделен на 9 зон, пронумерованных по часовой стрелке от 0 до 8. Тонкая кишка по своей длине условно разделена на 4 зоны (9 – 10 для тощей кишки и 11 – 12 для подвздошной кишки). В общей сложности получается 13 зон. При оценке размеров опухолевых очагов используется самый большой объем опухолевой ткани, выявленный в каждом сегменте, затем оценивается от LS-0 (0 баллов) до LS-3 (3 балла). LS-0 обозначает отсутствие остаточной опухоли, LS-1 – опухоли до 0,5 см в наибольшем размере, LS-2 – опухоли 0,5 – 5,0 см и LS-3 – опухоли >5,0 см или наличие конгломерата. Подсчет баллов выполняется интраоперационно при прямой визуализации опухолевого процесса. Затем суммируется количество баллов в каждой зоне и рассчитывается общая сумма PCI. Оценка PCI дает возможность выработать рекомендации для проведения циторедуктивного вмешательства. Изначально CRS и HIPEC были рекомендованы пациентам с колоректальным канцероматозом при PCI менее 20 баллов, так как в этой группе пациентов 5-летняя выживаемость составила 20% [36]; последующее исследование показало, что более оптимальный PCI составляет 15 баллов или ниже [37]. PCI определяет прогноз заболевания и рекомендации к CRS в зависимости от гистогенеза опухолевой ткани. Так, например, при канцероматозе желудочной этиологии с PCI менее 15 баллов [38] отмечается более благоприятный прогноз по сравнению с более высоким уровнем PCI при ПМБ [39]. В связи с этим уровень PCI во время оперативного вмешательства должен учитывать не только вероятность выполнения полной циторедукции, но и специфическую биологию опухоли и эффективность системных методов лечения. Также разработано несколько подобных шкал стадирования перитонеального канцероматоза – индекс перитонеального канцероматоза Gilly, японская система стадирования перитонеального канцероматоза и голландский упрощенный индекс перитонеального канцероматоза [40-42]. Несмотря на то, что PCI долгое время считался «золотым стандартом» для оценки возможности выполнения успешной циторедукции, также используются не-/миниинвазивные способы оценки канцероматоза – компьютерная томография и этапная лапароскопия [43]. Полнота выполнения CRS также признана важным оперативным фактором, определяющим прогноз заболевания. В начале 2000-х годов Glehen и Gilly разработали шкалу оценки выполнения CRS (score CC) [43]. У пациентов с отсутствием видимой остаточной опухоли после операции присваивается оценка CC-0, в то время как с наибольшими остаточными узлами опухоли до 2,5 мм – оценка CC-1. Размер в 2,5 мм определен как самый большой размер узла, на который уже воздействует внутривнутрибрюшинная химиотерапия. Очаги размером от 2,5 мм до 2,5 см – CC-2, а CC-3 – образования более 2,5 см. В идеальном случае хирургическое вмешательство с максимально возможным терапевтическим эффектом осуществляется при достижении CC-0 – CC-1 [44]. Glehen и соавт. в многоцентровом ретроспективном исследовании по изучению колоректального канцероматоза доказали, что оценка CC является значимым независимым прогностическим фактором, определяющим общую выживаемость пациентов [45].

**Результаты и обсуждение**

В 2000-е годы группа исследователей из Лиона (Франция) опубликовала данные исследования EVOCAPE I (Evolution o Peritoneal Carcinomatosis), задачей которого являлась

оценка предоперационного статуса и показаний к CRS/HIPEC при перитонеальном канцероматозе негинекологического генеза [46]. Многоцентровое проспективное исследование показало эффективность методов предоперационной диагностики и стадирования перитонеального канцероматоза, а также прогноз и отдаленные результаты после CRS/HIPEC, тем самым были заложены основы для последующего исследования EVOCAPE II. В EVOCAPE II вошли пациенты со ЗНО ЖКТ с высоким риском развития перитонеального канцероматоза [47]. Исследованием было доказано, что стадирование по TNM, дифференцировка опухолевых клеток, ASA и локализация первичной опухоли в совокупности являются значимыми независимыми прогностическими факторами. В связи с этим актуальность HIPEC, основанной на гистогенезе первичной опухоли, уже не вызвала сомнений. Так, в начале 1990-х годов в рандомизированном клиническом исследовании фазы II Fujituga и соавт. показали, что частота рецидивов перитонеального канцероматоза при раке желудка значительно снижалась при нормотермическом и гипертермическом введении химиопрепарата. Также в работах Rossi и соавт. сообщается об общих показателях заболеваемости и смертности пациентов, перенесших HIPEC, и делается вывод о том, что CRS/HIPEC представляется целесообразной процедурой для улучшения безрецидивной выживаемости [48].

В 2011 году Yang и соавт. опубликовали результаты рандомизированного клинического исследования III фазы, оценивающей эффективность CRS/HIPEC по сравнению с CRS у пациентов с перитонеальным канцероматозом аденокарциномы желудка. Необходимо отме-

тить, что исследование показало значительно более длительную выживаемость в группе пациентов, которым выполнялась CRS/HIPEC [49]. Также в 2010 году Elias и соавт. получили схожие данные у пациентов с перитонеальным канцероматозом колоректального генеза после CRS/HIPEC [50]. Аналогичные исследования Yan и соавт. [51] и Chua и соавт. [52] доказывают эффективность CRS и HIPEC по поводу перитонеального канцероматоза различной этиологии. Несмотря на то, что имеется достаточное число многоцентровых ретроспективных исследований по изучению лечения перитонеального канцероматоза различной этиологии, пока еще нет однозначного ответа, определяющего показания и противопоказания для выполнения CRS/HIPEC.

### Заключение

Лечение перитонеального канцероматоза и эволюция процедуры HIPEC направлены на оптимизацию разных методов лечения на многих уровнях, включая селекцию пациентов, предоперационную подготовку, а также определение наиболее безопасных и эффективных схем химиотерапии. В настоящее время активно изучается концепция двунаправленной химиотерапии с одновременным внутривенным и внутрибрюшным введением химиопрепарата в последовательных сеансах. Также исследования новых противоопухолевых препаратов продолжают расширять эффективность и создают новые подходы в таргетной терапии. Иммунотерапия все чаще используется в лечении запущенных форм и в итоге может играть важную роль в лечении перитонеального канцероматоза. Необходимо проводить больше исследований в области CRS/HIPEC, что, несомненно, поможет в дальнейшем стандартизовать данную методику.

### Сведения об авторах статьи:

**Забелин Максим Васильевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, г. Москва, ул. Живописная, 46, стр. 8. E-mail: maximzabelin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9816-3614.

**Сафонов Антон Сергеевич** – к.м.н., заведующий отделением онкологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, доцент кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, г. Москва, ул. Живописная, 46, стр. 8. E-mail: antoniosaf-88@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5398-5585.

**Кузнецов Никита Викторович** – врач-онколог отделения онкологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments / F. Roviello [et al.] // Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 20, № 1. – P. e38-54.
2. Meigs, J.V. Tumors of the female pelvic organs / J.V. Meigs. – New York: The Macmillan Company, 1934. – 533 p.
3. Ovarian carcinoma: improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation / A.J. Dembo [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1979. – Vol. 134, № 7. – P. 793-800.
4. Improved chemotherapy for ovarian cancer with cisdiamminedichloroplatinum and adriamycin. / H.W. Bruckner [et al.] // Cancer. – 1981. – Vol. 47, № 9. – P. 2288-2294.
5. Munnell, E.W. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961 / E.W. Munnell // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1968. – Vol. 100, № 6. – P. 790-805.
6. Munnell, E.W. Surgical treatment of ovarian carcinoma / E.W. Munnell // Clin. Obstet. Gynecol. – 1969. – Vol. 12, № 4. – P. 980-992.

7. Griffiths, C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma / C.T. Griffiths // *Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 1975. – Vol. 42. – P. 101-104.
8. Griffiths, C.T. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer / C.T. Griffiths, L.M. Parker, A.F. Fuller Jr. // *Cancer Treat. Rep.* – 1979. – Vol. 63, № 2. – P. 235-240.
9. Long R.T. Pseudomyxoma peritonei. New concepts in management with a report of seventeen patients / R.T. Long, J.S. Spratt Jr, E. Dowling. *Am. J. Surg.* – Vol. 117, № 2. – P. 162-169.
10. Ghosh, B.C. Pseudomyxoma peritonei / B.C. Ghosh, A.G. Huvois, H.W. Whiteley // *Dis. Colon Rectum.* – 1972. – Vol. 15, № 6. – P. 420-425.
11. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer / R.L. Dedrick [et al.] // *Cancer Treat. Rep.* – 1978. – Vol. 62, № 1. – P. 1-11.
12. Comparison of the iv and ip routes of administration of cisplatin in dogs / R.G. Pretorius [et al.] // *Cancer Treat. Rep.* – 1981. – Vol. 65, № 11-12. – P. 1055-1062.
13. Palta, J.R. Design and testing of a therapeutic infusion filtration system / J.R. Palta // M.S. thesis. – Columbia: University of Missouri, 1977.
14. Systemic thermotherapy: description of a method and physiologic tolerance in clinical subjects / J.M. Larkin [et al.] // *Cancer.* – 1977. – Vol. 40, № 6. – P. 3155-3159.
15. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines / J.S. Spratt [et al.] // *Cancer Res.* – 1980. – Vol. 40, № 2. – P. 253-255.
16. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy / J.S. Spratt [et al.] // *Cancer Res.* – 1980. – Vol. 40, № 2. – P. 256-260.
17. Phase I/pharmacokinetic study of intraperitoneal cisplatin and etoposide / S. Zimm [et al.] // *Cancer Res.* – 1987. – Vol. 47, № 6. – P. 1712-1716.
18. Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy / S.B. Howell [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1987. – Vol. 5, № 10. – P. 1607-1612.
19. Sugarbaker, P.H. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment / P.H. Sugarbaker // *Langenbecks Arch. Chir.* – 1988. – Vol. 373, № 3. – P. 189-196.
20. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors / D.Z. Chu [et al.] // *Cancer.* – 1989. – Vol. 63, № 2. – P. 364-367.
21. Sugarbaker, P.H. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colon or appendiceal cancer with induction intraperitoneal chemotherapy / P.H. Sugarbaker // *Cancer Treat. Res.* – 1996. – Vol. 82. – P. 317-325.
22. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug / S. Koga [et al.] // *Cancer Res.* – 1984. – Vol. 44, № 5. – P. 1840-1842.
23. Koga, S. Prophylactic and therapeutic continuous hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal metastases of gastric cancer / S. Koga // *Gan No Rinsho.* – 1985. – Vol. 31, 9 Suppl. – P. 1103-1105.
24. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding / S. Fujimoto [et al.] // *Ann. Surg.* – 1988. – Vol. 208, № 1. – P. 36-41.
25. Sugarbaker, P.H. Peritonectomy procedures / P.H. Sugarbaker // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 221, № 1. – P. 29-42.
26. Peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy in appendiceal and colorectal cancer / K.W. Horsell [et al.] // *Aust. N. Z. J. Surg.* – 1999. – Vol. 69, № 10. – P. 729-732.
27. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: phase I-II study / F.N. Gilly [et al.] // *Anticancer Res.* – 1999. – Vol. 19, № 3B. – P. 2317-2321.
28. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion / O. Glehen [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 98, № 4. – P. 242-246.
29. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique / A.D. Stephens [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol. 6, № 8. – P. 790-796.
30. Effects of intraabdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration / P. Jacquet [et al.] // *Anticancer Drugs.* – 1996. – Vol. 7, № 5. – P. 596-603.
31. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection / D. Elias [et al.] // *Int. J. Surg. Investig.* – 2000. – Vol. 1, № 5. – P. 431-439.
32. Intraperitoneal chemohyperthermia with "overflow" open abdomen / P. Rat [et al.] // *Ann. Chir.* – 2001. – Vol. 126, № 7. – P. 669-671.
33. Jacquet, P. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis / P. Jacquet, P.H. Sugarbaker // *Cancer Treat. Res.* – 1996. – Vol. 82. – P. 359-374.
34. Esquivel, J. Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to and when not to proceed / J. Esquivel, A. Farnetti, P.H. Sugarbaker // *G. Chir.* – 1999. – Vol. 20, № 3. – P. 81-86.
35. Harmon, R.L. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer / R.L. Harmon, P.H. Sugarbaker // *Int. Semin. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 3.
36. Sugarbaker, P.H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis / P.H. Sugarbaker // *Semin. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol. 14, № 3. – P. 254-261.
37. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy / D. Elias [et al.] // *Cancer.* – 2001. – Vol. 92, № 1. – P. 71-76.
38. Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer / F. Bozzetti [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 98, № 4. – P. 273-276.
39. Glockzin, G. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / G. Glockzin, H.J. Schlitt, P. Piso // *World J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 5.
40. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis / F.N. Gilly [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 1994. – Vol. 41, № 2. – P. 124-129.
41. Kajitani, T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification / T. Kajitani // *Jpn. J. Surg.* – 1981. – Vol. 11, № 2. – P. 127-139.
42. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin / A.J. Witkamp [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 37, № 8. – P. 979-984.
43. Glehen, O. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma / O. Glehen, F.N. Gilly // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2003. – Vol. 12, № 3. – P. 649-671.
44. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies / E. Cotte [et al.] // *World J. Gastrointest. Oncol.* – Vol. 2, № 1. – P. 31-35.
45. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study / O. Glehen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 16. – P. 3284-3292.
46. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / B. Sadeghi [et al.] // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88, № 2. – P. 358-363.
47. Lack of prognostic significance of conventional peritoneal cytology in colorectal and gastric cancers: results of EVOCAPE 2 multicentre prospective study / E. Cotte [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 39, № 7. – P. 707-714.
48. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma / C.R. Rossi [et al.] // *Suppl. Tumori.* – 2003. – Vol. 2, № 5. – P. S54-57.

49. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial / X.J. Yang [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 1575-1581.
50. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study / D. Elias [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 63-68.
51. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience / T.D. Yan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 36. – P. 6237-6242.
52. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / T.C. Chua [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 20. – P. 2449-2456.

## REFERENCES

1. Roviello F. [et al.]. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments. *Surg. Oncol.* 2011;20(1):e38-54. (in Engl.). doi: 10.1016/j.suronc.2010.09.002.
2. Meigs J.V. Tumors of the female pelvic organs. New York. The Macmillan Company. 1934. 533 p. (in Engl.).
3. Dembo A.J. [et al.]. Ovarian carcinoma: improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979;134(7):793-800. (in Engl.).
4. Bruckner H.W. [et al.]. Improved chemotherapy for ovarian cancer with cisdiaminedichloroplatinum and adriamycin. *Cancer.* 1981;47(9):2288-2294. (in Engl.). doi: 10.1002/1097-0142(19810501)47:9<2288::aid-cnrcr2820470931>3.0.co;2-3.
5. Munnell E.W. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1968;100(6):790-805. (in Engl.). doi: 10.1016/s0002-9378(15)33580-8.
6. Munnell E.W. Surgical treatment of ovarian carcinoma. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1969;12(4):980-92. (in Engl.). doi: 10.1097/00003081-196912040-00011.
7. Griffiths C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1975;42:101-104. (in Engl.).
8. Griffiths C.T., Parker L.M., Fuller AF Jr. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat. Rep.* 1979;63(2):235-240. (in Engl.).
9. Long R.T., Spratt J.S. Jr, Dowling E. New concepts in management with a report of seventeen patients. *Am. J. Surg.* 1969;117:162-169. (in Engl.). doi: 10.1016/0002-9610(69)90300-6.
10. Ghosh B.C., Huvois A.G., Whiteley H.W. Pseudomyxoma peritonei. *Dis. Colon Rectum* 1972;15:420-425. (in Engl.). doi: 10.1007/BF02642643.
11. Dedrick R.L. [et al.]. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat. Rep.* 1978;62(1):1-11. (in Engl.).
12. Pretorius R.G. Comparison of the iv and ip routes of administration of cisplatin in dogs. *Cancer Treat. Rep.* 1981;65(11-12):1055-1062. (in Engl.).
13. Palta J.R. Design and testing of a therapeutic infusion filtration system. M.S. thesis. University of Missouri, Columbia, Mo., 1977. (in Engl.).
14. Larkin J.M. [et al.]. Systemic thermotherapy: description of a method and physiologic tolerance in clinical subjects. *Cancer.* 1977;40(6):3155-3159. (in Engl.). doi: 10.1002/1097-0142(197712)40:6<3155::aid-cnrcr2820400660>3.0.co;2-e.
15. Spratt J.S. [et al.]. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res.* 1980;40(2):253-255. (in Engl.).
16. Spratt J.S. [et al.]. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980;40(2):256-260. (in Engl.).
17. Zimm S. [et al.]. Phase I/pharmacokinetic study of intraperitoneal cisplatin and etoposide. *Cancer Res.* 1987;47(6):1712-1716. (in Engl.).
18. Howell S.B. [et al.]. Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1987;5:1607-1612. (in Engl.). doi: 10.1200/JCO.1987.5.10.1607.
19. Sugarbaker P.H. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment. *Langenbecks Arch. Chir.* 1988;373:189-196. (in Engl.). doi: 10.1007/BF01274232.
20. Chu D.Z. [et al.]. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer.* 1989;63(2):364-367. (in Engl.). doi: 10.1002/1097-0142(19890115)63:2<364::aid-cnrcr2820630228>3.0.co;2-v.
21. Sugarbaker P.H. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colon or appendiceal cancer with induction intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat. Res.* 1996;82:317-325. (in Engl.). doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5\_20.
22. Koga S. [et al.]. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res.* 1984;44(5):1840-1842. (in Engl.).
23. Koga S. Prophylactic and therapeutic continuous hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal metastases of gastric cancer. *Gan No Rinsho.* 1985;31:1103-1105. (in Japan.).
24. Fujimoto S. [et al.]. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann. Surg.* 1988;208(1):36-41. (in Engl.). doi: 10.1097/00000658-198807000-00005.
25. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Ann. Surg.* 1995;221(1):29-42. (in Engl.). doi: 10.1097/00000658-199501000-00004.
26. Horsell K.W. [et al.]. Peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy in appendiceal and colorectal cancer. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1999;69(10):729-732. (in Engl.). doi: 10.1046/j.1440-1622.1999.01675.x.
27. Gilly F.N. [et al.]. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: phase I-II study. *Anticancer Res.* 1999;19(3B):2317-2321. (in Engl.).
28. Glehen O. [et al.]. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J. Surg. Oncol.* 2008;98(4):242-246. (in Engl.). doi: 10.1002/jso.21061.
29. Stephens A.D. [et al.]. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann. Surg. Oncol.* 1999;6(8):790-796. (in Engl.). doi: 10.1007/s10434-999-0790-0.
30. Jacquet P. [et al.]. Effects of intraabdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs.* 1996;7(5):596-603. (in Engl.). doi: 10.1097/00001813-199607000-00016.
31. Elias D. [et al.]. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int. J. Surg. Investig.* 2000;1(5):431-439. (in Engl.).
32. Rat P. [et al.]. Intraperitoneal chemohyperthermia with "overflow" open abdomen. *Ann. Chir.* 2001;126(7):669-671. (in French). doi: 10.1016/s0003-3944(01)00581-8.
33. Jacquet P., Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat. Res.* 1996;82:359-374. (in Engl.). doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5\_23.
34. Esquivel J., Farinetti A., Sugarbaker P.H. Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to and when not to proceed. *G. Chir.* 1999;20(3):81-86. (in Ital.).
35. Harmon R.L., Sugarbaker P.H. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int. Semin. Surg. Oncol.* 2005;2(1):3. (in Engl.). doi: 10.1186/1477-7800-2-3.
36. Sugarbaker P.H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin. Surg. Oncol.* 1998;14(3):254-261. (in Engl.). doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199804/05)14:3<254::aid-ssu10>3.0.co;2-u.

37. Elias D. [et al.]. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92(1):71-76. (in Engl.). doi: 10.1002/1097-0142(20010701)92:1<71::aid-cncr1293>3.0.co;2-9.
38. Bozzetti F. [et al.]. Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2008;98(4):273-276. (in Engl.). doi: 10.1002/jso.21052.
39. Glockzin G., Schlitt H.J., Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J. Surg. Oncol.* 2009;7:5. (in Engl.). doi: 10.1186/1477-7819-7-5.
40. Gilly F.N. [et al.]. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology*. 1994;41(2):124-129. (in Engl.).
41. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn. J. Surg.* 1981;11(2):127-139. (in Engl.). doi: 10.1007/BF02468883.
42. Witkamp A.J. [et al.]. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur. J. Cancer*. 2001;37(8):979-984. (in Engl.). doi: 10.1016/s0959-8049(01)00058-2.
43. Glehen O., Gilly F.N. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003;12(3):649-671. (in Engl.). doi: 10.1016/s1055-3207(03)00037-1.
44. Cotte E. [et al.]. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010;2(1):31-35. (in Engl.). doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.31.
45. Glehen O. [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(16):3284-3292. (in Engl.). doi: 10.1200/JCO.2004.10.012.
46. Sadeghi B. [et al.]. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88(2):358-363. (in Engl.). doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cncr16>3.0.co;2-o.
47. Cotte E. [et al.]. Lack of prognostic significance of conventional peritoneal cytology in colorectal and gastric cancers: results of EVOCAPE 2 multicentre prospective study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013;39(7):707-714. (in Engl.). doi: 10.1016/j.ejso.2013.03.021.
48. Rossi C.R. [et al.]. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma. *Suppl. Tumori*. 2003;2(5):S54-7. (in Engl.).
49. Yang X.J. [et al.]. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2011;18:1575-1581. (in Engl.). doi: 10.1245/s10434-011-1631-5.
50. Elias D. [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. (in Engl.). doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285.
51. Yan T.D. [et al.]. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:6237-6242. (in Engl.). doi: 10.1200/JCO.2009.23.9640.
52. Chua T.C. [et al.]. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(20):2449-2456. (in Engl.). doi: 10.1200/JCO.2011.39.7166.