

УДК 616.34.006:612.57.

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАРЦИНОМАТОЗА (ОБЗОР)

Пыхтеева Е.Д., Максимовский В.Е., Дубинина В.Г.

*Одесский национальный медицинский университет,
Центр реконструктивной и восстановительной медицины ОНМедУ*

Использование циторедуктивной хирургии (CRS) и HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) делает перитонеальный карциноматоз потенциально излечимым заболеванием. Независимо от происхождения, положительные результаты, минимальная смертность и рецидивы зависят от общего состояния пациента, распространенности опухоли, наличия метастазов в брюшной полости и полноты циторезекции. Для получения обнадеживающих результатов особенно важно обеспечить раннюю диагностику и правильный выбор стратегии ведения пациента.

Ключевые слова: HIPEC, перитонеальный карциноматоз, циторедуктивная хирургия

Актуальность

Распространенность онкологических заболеваний в последние годы имеет тенденцию к увеличению. Ожидается, что за ближайшие 20 лет число новых случаев заболевания возрастет примерно на 70 %. По прогнозам, число случаев заболевания от рака будет продолжать расти от 14 миллионов в 2012 году до 22 миллионов в следующие десятилетия [1]. В 10-30 % рак, особенно абдоминальной локализации, осложняется метастатическим поражением брюшины. Это ухудшает прогноз и снижает качество жизни пациентов. Хирургическое лечение и химиотерапия по отдельности (в виде монотерапии) не улучшают прогноз и качество жизни пациента.

Наибольший интерес представляет терапевтический подход, сочетающий комбинацию циторедуктивной хирургии (CRS) и HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиооперфузия, ГИПХ, ГИИХ), что позволяет более успешно лечить перитонеальный карциноматоз, обеспечивая двухлетнюю выживаемость на уровне 74 %, выживаемость

без проявления заболевания 50 %, частоту возникновения перитонеальных рецидивов — 32 % в течение двух лет, при этом прогнозируемый 5-летний уровень выживаемости приближается к 40 % [2].

Особенности перитонеального карциноматоза (ПК)

При негинекологическом раке 54,6 % пациентов имели синхронный ПК, основными симптомами которого были асцит (34,9 %) и кишечная непроходимость (24,3 %) [3, 4]. Перитонеальная стромальная ткань, обеспечивающая богатый источник факторов роста и хемокинов, является благоприятной средой для распространения опухоли. Патологический механизм перитонеального карциноматоза остается спорным и определяется суперпозицией генетических и экологических факторов. Хотя цель циторедуктивной операции состоит в ликвидации всех макроскопических образований, жизнеспособные опухолевые клетки могут оставаться в брюшной полости [5]. В течение длительного времени считалось, что **перитонеальный карциноматоз (ПК)** является патологией, не поддающейся излечению хирургическим методом, и он отличается нечувствительно-

стью к системной химиотерапии, из-за наличия гемато-перитонеального плазматического барьера [6].

Принимая во внимание особенности этой опухоли, еще несколько лет назад проведение хирургического вмешательства считалось нецелесообразным, а прогноз лечения был неблагоприятен. Другим препятствием к лечению была обнаруживаемая у некоторых лекарственных препаратов тенденция к концентрации на уровне брюшины, и проникновением через нее лишь постепенно. Современная системная химиотерапия не так эффективна в лечении канцероматоза брюшины, как для метастазов в печени или других отдаленных метастазов [7,8]. Одним из возможных методов профилактики и лечения канцероматоза брюшины является гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИХ) [9,10].

Существует два основных пути развития **перитонеального карциноматоза**. Во-первых, опухолевые клетки могут отслаиваться от первичной опухоли в брюшную полость при прорастании париетальной брюшины органа (до операции). Во-вторых, во время хирургической операции может происходить высвобождение опухолевых клеток из перересеченных лимфатических и кровеносных сосудов, или при манипуляции с первичной опухолью, что приводит к канцероматозу в послеоперационном периоде. Распространение, адгезия, инвазия и пролиферация являются важнейшими этапами процесса превращения свободных опухолевых клеток в перитонеальные метастазы [5]. Вне зависимости от механизма высвобождения опухолевые клетки могут свободно распространяться в брюшной полости. В опухоль-мезотелиальном взаимодействии участвуют несколько лейкоцит-ассоциированных молекул адгезии (CD44, надсемейство интегрин и селектина) [11, 12].

Особенности и преимущества HIPEC

HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия, ГИПХ, ГИИХ) – метод лечения первичных и вторичных опухолей брюшины, заключающийся в интраоперационной перфузии перитонеальной полости растворами, содержащими цитотоксические агенты, при температуре больше физиологической нормы (41-43°C) [13, 14], такой продолжительности, которая позволит лекарственному препарату достигнуть своей максимальной эффективности (30-90 минут). Цель HIPEC — фармакологическое удаление микроскопических опухолевых очагов, неизбежно остающихся после хирургического удаления опухоли («макроскопической циторедукции»). Для HIPEC используются традиционные препараты для химиотерапии (Цисплатин, Доксорубицин, Митомицин С, Иринотекан, Оксалиплатин), но эффективность их применения при ПК в этом случае значительно выше, чем при внутривенном введении [15]. На сегодня описано несколько методов для HIPEC [16], однако в литературе нет достаточных доказательств, подтверждающие превосходство одного метода над другим с точки зрения результата, заболеваемости и безопасности

Преимущество интраперитонеальной химиотерапии в сравнении с системным введением химиопрепаратов доказано многочисленными рандомизированными исследованиями [17, 18]. HIPEC сочетает в себе преимущества в фармакокинетике при внутривенном введении химиопрепарата (местном увеличении дозы), а также гипертермию (селективный противоопухолевый эффект метода, усиление абластического воздействия, и глубины проникновения).

Высокая эффективность HIPEC обеспечивается за счет механического вымывания свободных опухолевых кле-

ток (а также сгустков крови, лимфы, на которых эти клетки могут фиксироваться) потоком циркулирующей жидкости, собственно противоопухолевого действие цитостатиков, повышения температуры раствора.

Температура 44-46 °С сама по себе вызывает повреждение и гибель опухолевых клеток. Биологическое действие гипертермии весьма разнообразно и проявляется ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, белков, их агрегацией и денатурацией, нарушением репарации ДНК, ингибированием дыхания клеток, подавлением активности репарационных ферментов и лизосом, модификацией митотического цикла, изменением трансмембранного переноса и т.д. Принципиальной основой для включения искусственной гипертермии в программу многокомпонентного лечения онкологических больных является использование морфофункциональных особенностей опухолей, отличающих последние от нормальных тканей по ряду весьма важных и взаимосвязанных физиологических параметров: несостоятельность кровоснабжения, особенности микроциркуляции, степени оксигенации. В результате строго дозированных режимов гипертермии создается возможность управлять указанными морфофункциональными параметрами опухолевых и нормальных тканей, при этом расширяется терапевтический интервал, и, в конечном счете, реализуется на практике концепция избирательного усиления чувствительности опухоли к лекарственным и лучевым воздействиям. Действие высокой температуры на опухолевые клетки связано с поломкой целого ряда биохимических механизмов. В условиях перегрева происходит нарушение синтеза нуклеиновых кислот и белка, ингибируется тканевое дыхание, что приводит к активации лизосомальных ферментов. Изменение целого ряда биохимических процессов в опухолевых клетках повышает чувствитель-

ность опухоли к воздействию ионизирующего излучения и противоопухолевых лекарственных препаратов. Нагревание до температуры 40-42 °С способствует ускорению обменных процессов и переходу части покоящихся клеток в пролиферативный пул, где на них начинают действовать препараты-ингибиторы синтеза ДНК. Во внутренних частях опухолевых масс наблюдается тенденция развития гипоксии (клетки, обедненные снабжением кислородом). Такие клетки устойчивы к воздействию радиации, но они очень чувствительны к тепловому воздействию. Вот почему гипертермия является идеальным дополнением к воздействию радиации: радиация убивает оксигенированные клетки в наружной части, тогда как гипертермическое воздействие влияет на обедненные кислородом клетки внутренней части опухоли.

Существуют свидетельства, что гипертермия имеет также антиангиогенное воздействие и выполняет иммунотерапевтическую функцию благодаря наличию белков теплового шока, производимых опухолевыми клетками, находящимися в напряженном состоянии. В настоящее время следует считать установленным, что противоопухолевый эффект термохимиотерапии связан с нарушением механизмов репарации ДНК опухолевых клеток вследствие термической инактивации ферментов с летальным повреждением клеток, активацией процесса перекисного окисления мембран опухолевых клеток с повышением их проницаемости для химиопрепарата [19]. Благодаря фундаментальным исследованиям [например, 20, 21 и др.], посвященным изучению патофизиологии высоких температур, сегодня уже нет сомнений относительно возможности стимуляции защитных сил организма с помощью гипертермии [22]. Местная гипертермия, как правило, вызывает положительный иммунный ответ, увеличение абсолютного количества лимфоцитов, увеличение со-

отношения CD8/CD4, восстанавливая нормальные соотношения регуляторных и эффекторных лимфоцитов, усиливает функциональную активность Т-клеток. Запуск цитокинового каскада подтверждается увеличением плазменного уровня интерлейкинов – 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, интерферонов альфа, гамма, колониестимулирующих факторов (гранулоцитарного и лимфоцитарного), факторов некроза опухоли и др. Эти пептиды не только обладают самостоятельной противоопухолевой активностью, но также значительно усиливают эффективность некоторых химиопрепаратов – антиметаболитов, антрациклиновых антибиотиков, виналкалоидов. Имеются также данные об индукции гипертермией апоптоза опухолевых клеток [23].

Уменьшенная системная адсорбция цитотоксических химиопрепаратов через поверхность перитонеальной полости и внутренние органы обеспечивает уменьшение системной токсичности; а возможность использовать гораздо более высокие, а потому более эффективные, концентрации цитотоксических химиопрепаратов повышает эффективность процедуры. Возможность регионального введения лекарственного препарата при высокой температуре обуславливает увеличение (в зависимости от каждого конкретного препарата) как его цитотоксической активности, так и его проникновения в неопластические клеточные слои (глубиной до 3 мм). С одной стороны, это позволяет использовать противоопухолевые препараты в дозах, в сотни (в некоторых случаях – в тысячи) раз выше, чем дозы, которые могут быть использованы при введении тех же самых веществ внутривенно. Все это происходит с минимальным числом случаев возникновения общих нежелательных эффектов.

Циторедуктивная хирургия с перитонэктомией в комбинации с HIPEC представляет собой комплексный подход к лечению, направленный на окон-

чательную эрадикацию опухоли, что следует рассматривать как эффективный метод в лечении перитонеального канцероматоза. Это лечение включает в себя перитонэктомию с мультिवисцеральной резекцией (удаление макроскопически видимых опухолевых узлов) и HIPEC для уничтожения микроскопической резидуальной опухоли. Хирургическое вмешательство и хемогипертермия – отдельные части вмешательства, но они в одинаковой степени важны для достижения хорошего результата лечения. Для того, чтобы эти процедуры были по-настоящему эффективными, они должны быть осуществлены непосредственно друг за другом: фактически, даже по прошествии одной недели проведение хемогипертермии уже неэффективно, поскольку свободные опухолевые клетки «захватываются» в течение короткого времени рубцовой тканью, где они абсорбируются, и там они уже надежно спрятаны и защищены.

Использование внутрибрюшинной химиотерапии лимитировано размером очагов остаточной опухоли, поскольку метод является локальным, при этом происходит непосредственный контакт опухоли и препарата, глубина проникновения которого в опухолевую ткань соответствует нескольким миллиметрам [24]. Ряд исследований показал, что при применении карбоплатина в качестве интраперитонеального агента в сыворотке крови наблюдается его концентрация, аналогичная таковой при внутривенном введении, в то время как в брюшной полости концентрация химиопрепарата в 17 раз выше, чем при внутривенном введении [25]. Таким образом, предполагается, что при интраперитонеальном введении карбоплатин оказывает не только локальное, но и системное воздействие. Экспериментальные исследования по внутрибрюшному использованию оксалиплатина начались в 1990 — е годы [26], а первые клинические исследования внутрибрюшинного применения оксалиплатина были опубликованы в начале

21 — го века [27]. Оксалиплатин действует независимо от клеточного цикла, что делает возможным однократное внутривнутрибрюшинное введение этого препарата.

Единая процедура HIPEC под общим наркозом является более безопасной и потенциально вызывает меньшее количество осложнений и меньший дискомфорт для пациента, чем повторяющиеся амбулаторные введения внутривнутрибрюшинной химиотерапии. О единственном случае смерти после интраоперационного HIPEC сообщается в исследовании [28]. Кроме того, интраоперационный HIPEC меньше мешает адъювантной системной терапии. HIPEC под общей анестезией позволяет использовать гипертермию и гарантирует равномерное распределение цитотоксического агента по всей брюшной полости. Учитывая глубину проникновения химиопрепарата в ткани, лапароскопический подход предпочтительнее открытого подхода из-за увеличения внутривнутрибрюшного давления, что было показано в исследовании на животных [29].

На сегодня перспективным является использование профилактической HIPEC для предотвращения ПК у больных с высоким риском развития перитонеальных метастазов [30]. При лечении саркоматоза из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST) и небольших круглоклеточных опухолей (round-cell tumors), клинические результаты ограничены и эффективность HIPEC в настоящее время не доказана. Тем не менее, на сегодня циторедуктивную хирургию (CRS) и HIPEC можно рассматривать как новый стандарт лечения больных ПК [31].

Использование HIPEC при ПК, вызванном различными опухолями

Рак желудка: Перитонеальные метастазы присутствуют у 5 % -30 % пациентов, прооперированных по поводу рака желудка [32]. В отличие от положения с отдаленными метастазами

рака желудка, системная химиотерапия не обеспечивает улучшение выживаемости при ПК желудочного происхождения (медиана выживаемости этих пациентов 1-3 мес [33]). Обзор 10 исследований, в том числе истории 441 пациентов, перенесших циторедуктивную операцию (CRS) и HIPEC при ПК при раке желудка показал, что использование HIPEC увеличивает медиану выживаемости до 15 месяцев [32] и улучшает 5-летнюю выживаемость при раке желудка [34]. Три мета-анализа показали профилактический эффект HIPEC [35-37].

Рак яичников. При гипертермической химиотерапии, несмотря на невысокий уровень выполнения оптимальных циторедукций (40–79 %), наблюдаются удовлетворительные результаты общей выживаемости – 28–60,3 % и медианы выживаемости – 28,5–38 мес, при этом отмечено, что у пациенток с отсутствием остаточной опухоли в результате оперативного вмешательства, медиана выживаемости достигала 47 мес. Таким образом, использование гипертермической интраперитонеальной химиотерапии является перспективным методом лечения больных распространенным раком яичников, но отсутствие крупных рандомизированных исследований требует дальнейших исследований в этом направлении [38]. Циторедуктивная хирургия с интраперитонеальной химиотерапией и гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия обеспечивают многообещающие результаты по лечению пациенток с распространенным первичным или рецидивным эпителиальным раком яичника [39], что было доказано также в экспериментах на крысах с привитыми опухолями [40, 41] с использованием различных химиопрепаратов.

Колоректальный рак. Зарегистрированная заболеваемость перитонеальным канцероматозом (ПК) обнаруженная при аутопсии, умерших от колоректального рака, колеблется в преде-

лах от 40 до 80 % [42]. После клинического проявления ПК для лечения большинства пациентов остаются только паллиативные варианты. Исследование [43] показало, что медиана выживаемости для ПК при колоректальном раке оценивается в 5 месяцев, без химиотерапии, и 11-12 месяцев при системной химиотерапии 5-фторурацилом / лейковорином (5 — ФУ / LV) и оксалиплатином / иринотеканом. У отдельных больных с ПК после колоректального рака, циторедуктивная хирургия (CRS) с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией (HIPEC) является единственным лечебным вариантом лечения. Эффективность этой комплексного лечения в значительной степени зависит от степени перитонеального распространения, особенно у пациентов с низким объемом перитонеальной болезни и отсутствием признаков системного распространения [44-46].

Для лечения пациентов с высоким риском развития ПК (pT4 или перфорация стенки кишки), использование после операции HIPEC в качестве профилактического (вспомогательного средства) представляется более эффективным. HIPEC может предотвращать разрастание остаточных опухолевых клеток внутрибрюшинно в макроскопический ПК у таких больных [46, 47]. Успешное применение CRS/HIPEC при лечении макроскопического ПК возобновило интерес к потенциальной роли адьювантной HIPEC. В обзоре [48] приведено доказательство высокой эффективности адьювантной HIPEC для предотвращения развития ПК у пациентов с высоким риском.

Критерии отбора пациентов и показания для HIPEC

Действующие руководства в сфере здравоохранения различных ассоциаций в трех странах (Франция, Великобритания и Канада) признают и рекомендуют HIPEC для лечения перитонеального карциноматоза, имеющего происхождение от колоректальной аденокар-

циномы, аппендикулярной карциномы, псевдомиксомы брюшины, перитонеальной мезотелиомы. В настоящее время, абсолютными противопоказаниями к CRS и HIPEC при колоректальном ПК являются плохое общее состояние, наличие экстраабдоминальных метастазов и > 3 метастазов в печень [49].

Риски и побочные эффекты

HIPEC — инвазивное и очень агрессивное вмешательство, которое требует достаточно длительной госпитализации. Однако благодаря этому виду терапии сегодня возможно лечение таких пациентов, которые всего несколько лет назад не имели надежды на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни. Кандидаты на CRS и HIPEC обычно уже ранее проходили несколько операций и циклов системной химиотерапии, и многие из них находятся на момент операции в тяжелом состоянии. Потенциальные побочные эффекты мультивисцеральных резекций и HIPEC являются дополнительными факторами высокого риска. Системные эффекты HIPEC могут быть опасным для жизни после сложной и длительной хирургической процедуры [50, 51]. Литература показывает общую заболеваемость в диапазоне от 12 % до 56 % и смертность от 0 % до 12 %. Степень карциноматоза и циторедукции, возраст, количество резецированных органов и потеря крови, а также продолжительность операции определяют повышение рисков [52, 53]. В частности, в качестве ведущей причины ухудшения состояния были указаны инфекционные осложнения [54]. Существуют специфические риски, связанные с каждой из двух стадий данного вида лечения: могут возникать осложнения в процессе хирургического вмешательства (в среднем 15 % от всех случаев) или негативные реакции на используемый препарат (в среднем у 20 % пациентов). После вмешательства, в некоторых случаях, может быть необходим цикл системной химиотерапии.

Выводы

Использование циторезекции и НИРЕС делает перитонеальный карциноматоз потенциально излечимым заболеванием. Независимо от происхождения, положительные результаты, минимальная смертность и рецидивы зависят от общего состояния пациента, распространенности опухоли, наличия метастазов в брюшной полости и полноты циторезекции. Для получения обнадеживающих результатов особенно важно обеспечить раннюю диагностику и правильный выбор стратегии ведения пациента.

Литература/References

- World Cancer Report 2014 /Edited by Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild / ISBN 978-92-832-0429-9
- Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin alone and in combination with intraperitoneal irinotecan / D. Elias, B. Raynard, M. Bonnay[et al.] // European Journal of Surgical Oncology (EJSO) — 2006. — Vol. 32, Is.6. — P. 607-613.
- Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. / Chu D.Z., Lang N.P., Thompson C. [et al.] // Cancer. — 1989. — Vol.63 — P. 364–367.
- Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. / Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O. [et al.] // Cancer. — 2000 — Vol.88. — P. 358–363.
- Terzi C., Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors: Where are we now? / C. Terzi, N.C. Arslan, A.E. Canda //World Journal of Gastroenterology/ : WJG. — 2014. — Vol.20(39) — P. 14371-14380.
- Lymphangiogenesis and the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 in gastric cancer / Y Yonemura, S Fushida, E Bando [et al.] // European Journal of Cancer. — 2001. — Vol. 37, Is.7. — P. 918-923.
- Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. / Franko J., Shi Q., Goldman C.D. [et al.] // J Clin Oncol. — 2012. — Vol. 30 (3) — P. 263–267.
- Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. /Klaver Y.L., Simkens L.H., Lemmens V.E. [et al.] //Eur J Surg Oncol. — 2012. — Vol. 38, N7 — P. 617–623.
- Sarcoma Derived from Cultured Mesenchymal Stem Cells / Jakub Tolar, Alma J. Nauta, Mark J. Osborn. [et al.] //STEM CELLS — 2007– Vol. 25, Is. 2. — P. 371–379
- Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal carcinomatosis. /Spiliotis J., Rogdaki A, Vaxevanidou A [et al.] // Journal of B.U.ON. : Official Journal of the Balkan Union of Oncology — 2009. — Vol. 14(2) — P. 259-264.
- Мüller J, Yoshida T. Interaction of murine peritoneal leukocytes and mesothelial cells: in vitro model system to survey cellular events on serosal membranes during inflammation. Clin Immunol Immunopathol. 1995;75:231–238.
- Jayne D. Molecular biology of peritoneal carcinomatosis. Cancer Treat Res. 2007;134:21–33
- Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (& gt; or = 43 degrees C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. Int J Hyperthermia. 2004;20:131–139.
- Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. Eur J Cancer. 2008;44:2546–2554.
- Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. Expert Rev Anticancer Ther. 2001;1:142–148.
- Sugarbaker PH. Surgical responsibilities in the management of peritoneal carcinomatosis. J Surg Oncol. 2010;101:713–724.
- Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA 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;21:3737–3743.
- Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. Cancer. 2010;116:3756–3762.
- Курпешев, О.К. Гипертермические методы лечения / О.К. Курпешев //

- Онкология: Национальное руководство / Гл. ред. В.И. Чиссов, М.И. Давыдов. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. С. 438-447. // Kurpeshev, O.K. Hypertermicheskiye methods of treatment / O.K. Kurpeshev // Oncology, of the National MANUAL / Ch. Ed. V.I. Chyssov, M.I. Davydov. — М.: НЕОТАР-Media, 2008. P. 438-447.
20. Arnestad, J.P. Isolated hyperthermic liver perfusion with cytostatic-containing perfusate activates the complement cascade / J.P. Arnestad, A Bengtsson, J.P. Bengtson [et al.] // Br. J. Surg. — 1992. — Vol. 79, N9. — P. 948 – 951.
 21. Dewhrist, M.W. Future directions in hyperthermia biology / M.W. Dewhrist // Int. J. Hyperthermia. — 1994. — Vol. 10, №3. — P. 339–345.
 22. Кисличко А.Г. Лечебный эффект гипертермии в комбинированном лечении при немелкоклеточном раке легкого (обзор литературы) / А.Г. Кисличко, С.А. Кисличко, Н.М. Поздеев / Вятский медицинский вестник. — 2012. — №1. — С.54-59. // Kislichko AG The therapeutic effect of hyperthermia in combination therapy with non-small cell lung cancer (review) / AG Kislichko, SA Kislichko, NM Pozdeev // Vyatka Medical messenger. — 2012. — №1. — P.54-59.
 23. Robins H.I. Phase 1 clinical trial of melphalan and 41,8 whole-body hyperthermia in cancer patients / H.I. Robins, D. Rushing, M. Kutz [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 1, №15. — P. 158 – 164.
 24. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer / Fujiwara K., Armstrong D., Morgan M. [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. 2007. Vol. 17 (1). P. 1–20.
 25. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy: a comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs intravenous infusion of carboplatin – a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study / Miyagi Y., Fujiwara K., Kigawa J. [et al.] // Gynecol. Oncol. -2005. -Vol. 99 (3). -P. 591–596.
 26. The use of oxaliplatin versus cisplatin in intraperitoneal chemotherapy in cancers restricted to the peritoneal cavity in the rat. / Los G., Mutsaers P.H., Ruevekamp M. [et al.] // Cancer Lett. — 1990 — Vol.51 (2) — P.109–117.
 27. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. / Elias D., Bonnay M., Puizillou J.M. [et al.] // Ann Oncol. — 2002. — Vol.13 (2) — P.267–272
 28. Adjuvant perioperative intraperitoneal chemotherapy in locally advanced colorectal carcinoma: preliminary results. /Tentes AA, Spiliotis I.D., Korakianitis O.S. [et al.] // ISRN Surg. — 2011. — 2011:529876.
 29. Pharmacokinetics of oxaliplatin during open versus laparoscopically assisted heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): an experimental study. / Gesson-Paute A, Ferron G., Thomas F. [et al.] // Ann Surg Oncol. — 2008. — Vol.15 (1)/ — P. 339–344.
 30. Sugarbaker P.H. Early intervention for treatment and prevention of colorectal carcinomatosis: a plan for individualized care. / P.H. Sugarbaker // Surg Oncol Clin N Am. — 2012. — Vol.21. — P. 689–703.
 31. Sugarbaker P.H. Evolution of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: are there treatment alternatives? / P.H. Sugarbaker // Am J Surg. — 2011- Vol.201. — P. 157–159.
 32. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. / Gill R.S., Al-Adra D.P., Nagendran J. [et al.] // J Surg Oncol. — 2011 — Vol.104 — P. 692–698.
 33. Surgical outcomes for gastric cancer patients with intraperitoneal free cancer cell, but no macroscopic peritoneal metastasis. / Saito H., Kihara K., Kuroda H. [et al.] // J Surg Oncol. — 2011 — Vol.104 — P. 534–537.
 34. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. /Kuramoto M., Shimada S., Ikeshima S. [et al.] //Ann Surg. — 2009- Vol.250 — P. 242–246.
 35. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis. /Huang J.Y., Xu YY., Sun Z. [et al.] //Asian Pac J Cancer Prev. — 2012- Vol.13 — P. 4379–4385
 36. Benefits of hyperthermic intraperitoneal che-

- motherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. /Sun J., Song Y., Wang Z. [et al.] // BMC Cancer. – 2012. — Vol.12 — P. 526.
37. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. /Janunger K.G., Hafstrum L., Nygren P. [et al.] // Acta Oncol. — 2001- Vol. 40 — P. 309–326.
38. Диссеминированный рак яичников: современный подход к лекарственной терапии (обзор литературы) / С.В. Молчанов, Л.А. Коломиец// SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY. -2015. -№ 6. -С. 68–75 // Disseminated Ovarian Cancer: a modern approach to drug therapy (literature review) / SV Molchanov, LA Kolomiets // SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY. -2015. -№ 6. -С. 68-75
39. Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (HIPEC) в лечении интраперитонеально диссеминированного рака яичников /М. Deraco, E. Gomez, D. Baratti [и др.]// Журнал «Злокачественные опухоли» — 2012. — Том 2, № 2 – С. 125-127. // Hyperthermic intraperitoneal himioperfuziya (HIPEC) in the treatment of disseminated intraperitoneal ovarian / M. Deraco, E. Gomez, D. Baratti, S. Kusamura, M. Ter -Ovanesov // Magazine “Malignant tumors” — 2012. – Vol. 2, № 2 — P. 125-127.
40. Sodium arsenite and hyperthermia modulate cisplatin-DNA damage responses and enhance platinum accumulation in murine metastatic ovarian cancer xenograft after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). / Muenyi C.S., States V.A, Masters J.H. [et al.] // Journal of Ovarian Research. — 2011 – Vol. 4. — P. 9. doi:10.1186/1757-2215-4-9.
41. Интраперитонеальное химиоперфузионное лечение диссеминированного рака яичника диоксадетом в сравнении с цисплатином в эксперименте / Беспалов В. Г., Беляева О. А., Киреева Г. С. [и др.]// Сибирский онкологический журнал. — 2014. — №2 (62) — С.14-18. // Intraperitoneal himioperfusial treatment of disseminated ovarian cancer dioksadetom compared with cisplatin in the experiment / Беспалов VG, Belyaev OA, Kireeva GS [et al.] // Siberian Journal of Oncology. — 2014. — №2 (62) — S.14-18.
42. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. / Koppe M.J., Boerman O.C., Oyen W.J. [et al.] // Ann Surg. – 2006. — Vol.243 (2) — P. 212–222.
43. 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. /Pelz J.O., Chua T.C., Esquivel J. [et al.] // BMC Cancer. -2010. — Vol.10. — P. 689.
44. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. /Verwaal V.J., Van R.S. de Bree E, Van Sloothen G.W. [et al.] // J Clin Oncol. -2003. — Vol.21 (20) — P. 3737–3743.
45. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. / Elias D., Honore C., Dumont F. [et al.] // Ann Surg. – 2011. — Vol.254 (2) — P.289–293.
46. Honore C, Goere D, Souadka A, Dumont F, Elias D. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. Ann Surg Oncol. -2013- Vol.20 (1) — P.183–192.
47. HIPEC in T4a colon cancer: a defensible treatment to improve oncologic outcome. / Hompes D, Tiek J, Wolthuis A[et al.] // Ann Oncol. -2012- Vol.23 (12) — P. 3123–3129.
48. Intraperitoneal chemotherapy as adjuvant treatment to prevent peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer origin: a systematic review. / Sloothaak DAM, Mirck B., Punt C.J.A [et al.] // British Journal of Cancer. – 2014 — Vol.111(6) — P. 1112-1121. doi:10.1038/bjc.2014.369.
49. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. / Elias D., Benizri E., Pocard M. [et al.] // Eur J Surg Oncol. — 2006- Vol.32. — P. 632–636.
50. Complications related to hyperthermia during hypertermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) treatment. Do they exist?/ Di Miceli D., Alfieri S., Caprino P. [et al.] //Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2012- Vol.16 — P.737–742.
51. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. /Canda AE., Sokmen S., Terzi C. [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2013. —

Vol.20 — P.1082–1087.

52. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. / Kusamura S., Younan R., Baratti D. [et al.] //Cancer. — 2006- Vol.106. — P.1144–1153.
53. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. / Glehen O., Osinsky D., Cotte E. [et al.] // Ann Surg Oncol. — 2003. — Vol.10.- P.863–869.
54. Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. / Capone A, Valle M., Proietti F. [et al.] // J Surg Oncol. -2007- Vol.96.- P.507–513.

Резюме

ЗАСТОСУВАННЯ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ В ЛІКУВАННІ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАРЦИНОМАТОЗУ (ОГЛЯД)

Пихтєєва Е.Д., Максимовський В.Є., Дубініна В.Г.

Використання циторедуктивної хірургії та HIPEC робить перитонеальний карциноматоз потенційно виліковним захворюванням. Незалежно від походження, позитивні результати, мінімальна смертність і рецидиви залежать від загального стану пацієнта, поширеності пухлини, наявності метастазів в черевній порожнині та повноти циторе-

зекції. Для отримання обнадійливих результатів особливо важливо забезпечити ранню діагностику і правильний вибір стратегії ведення пацієнта.

Ключові слова: HIPEC, перитонеальний карциноматоз, циторедуктивна хірургія

Summary

APPLICATION OF HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN PERITONEAL CARCINOMATOSIS TREATMENT (REVIEW)

Pykhteeva E.D., Maksimovskiy V.E., Dubinina V.G.

Use of cytoreductive surgery (CRS) and HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) makes the Peritoneal carcinomatosis is potentially curable disease. Regardless of the origin, positive results, a minimum mortality and relapse depend on the general condition of the patient, the tumor spread, presence of metastases in the abdomen and completeness of cytoreductive surgery. For encouraging results especially important to ensure early diagnosis and correct choice of patient management strategies.

Keywords: HIPEC, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery

Впервые поступила в редакцию 25.05.2016 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования