

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

Внутрибрюшная химиотерапия — современное видение проблемы

ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

В лечении карциноматоза брюшины золотым стандартом является выполнение циторедуктивной операции с последующей внутрибрюшной гипертермической химиоперфузией (НПЕС). Однако и при отсутствии видимого карциноматоза, применение НПЕС в адьювантном режиме может снизить риск развития имплантационного метастазирования заболевания по брюшине.

Новая методика аэрозольной внутрибрюшной химиотерапии (РПАС) позволяет при меньших дозах химиопрепарата и широких возможностях к повторным процедурам уменьшить диссеминацию перитонеальных очагов, что в дальнейшем может позволить провести циторедуктивную операцию и НПЕС.

Самостоятельное и комбинированное применение каждого из методов и их режимов остается важным и интересным вопросом для дискуссии.

Ключевые слова: внутрибрюшная химиотерапия, НПЕС, РПАС, аэрозольная внутрибрюшная химиотерапия, гипертермия, гипертермическая химиоперфузия, карциноматоз брюшины

В настоящее время выполнение циторедуктивной операции с внутрибрюшинной химиогипертермической перфузией (НПЕС) является единственным эффективным методом в лечении опухолей аппендикса, мезотелиомы брюшной полости и при карциноматозе брюшной полости [15, 16, 48]. Выполнением НПЕС можно достичь хорошего эффекта также и в лечении рака яичников и даже при распространенном раке желудка, что подтверждено данными литературы [1, 32].

На сегодняшний день существует множество вариантов выполнения методики НПЕС. Авторы едины лишь в одном мнении — чем больше объем циторедукции, тем лучше будет результат комбинированного лечения [4, 7, 23, 24]. Анализ литературы показывает отсутствие единого стандарта в выборе препарата для проведения, температурного режима, длительности и техники выполнения внутрибрюшинной химиотерапии.

Одним из важнейших вопросов остается выбор химиотерапевтического препарата и его дозировки. При интраоперационной гипертермии должны использоваться препараты острой фазы, которые проявляют свои эффекты в отсутствие клеточной пролиферации [47]. Препаратами, максимально повышающими длительность своего воздействия при гипертермии, являются митомицин С, доксорубицин, гемцитабин и липосомальный доксорубицин [36]. N. Barkin et al. утверждают, что при гипертермии проявляется эффект препаратов, на которые в процессе системного лечения выработалась резистентность [1]. При выполнении максимальной циторедукции с НПЕС авторы получили одинаковый эффект на терапию и в группах пациентов с платин-резистентными опухолями яичников, и в группе пациентов, чувствительных к цисплатину. Для проведения послеоперационной химиотерапии (ЕПИС) используют препараты, не обладающие синергизмом с гипертермией; большинство из них воздействует на процесс деления клеток в различные фазы клеточного цикла. Таковыми являются 5-фторурацил и паклитаксел [38, 47].

G.H.C. Tan et al. доказали, что применение ЕПИС лишь увеличивает длительность пребывания пациента в стационаре, повышает частоту возможных осложнений и почти не влияет на общую выживаемость. Авторы не рекомендуют применение этой методики после выполнения циторедукции и НПЕС [25].

Способность длительное время оставаться в активном состоянии на поверхности брюшины и повышение цитотоксических свойств химиопрепарата при гипертермии улучшают результаты лечения. Препаратами, которые имеют пролонгированное действие при гипертермии, являются гемцитабин и липосомальный доксорубицин.

Описана возможность инфузии активируемых гипертермией препаратов внутривенно во время НПЕС. Одним из таких препаратов является ифосфамид, цитотоксическая концентрация которого определяется в метастатических узлах на 90 минуте НПЕС [46]. Доложено о внутривенном применении 5-фторурацила совместно с внутрибрюшным введением оксалиплатина [5].

Еще один вариант повышения воздействия препарата на брюшину — его дозированное введение. Так, по данным одного из исследований, введение половины дозы митомицина С в первые 30 мин и по одной ее четверти на 30 и 60 мин увеличивало цитотоксический эффект и накопление препарата [48].

Важным фактором является время воздействия. Гипертермия должна применяться только в течение того времени, когда химиопрепарат находится в брюшной полости, так как она усиливает его действие и глубину проникновения в ткани. Время же воздействия зависит конкретно от фармакокинетики используемого препарата. Наиболее быстро выводимым препаратом из брюшной полости является оксалиплатин. С ним длительность процедуры составляет 30 мин [8]. Для митомицина С, доксорубицина — 90 мин, для липосомального доксорубицина, так как он является достаточно крупной «частицей», воздействие проводится в течение 180 мин [45].

Другим фактором является температура. Во-первых, гипертермия сама по себе оказывает незначительный противоопухолевый эффект, хотя температурное воздействие на метастатические узлы очень ограничено глубиной проникновения [33]. Во-вторых, что более важно, — это значимое усиление цитотоксичности применяемых химиотерапевтических препаратов. Такое усиление характерно для доксорубицина, цисплатина, митомицина С, мелфалана, оксалиплатина и гемцитабина [34]. В-третьих, гипертермия увеличивает глубину проникновения химиопрепаратов в опухолевые узлы [20].

С другой стороны, уровень гипертермии должен соответствовать используемому препарату. Так, для цисплатина характерно пропорциональное повышение уровня цитотоксичности с повышением температуры. Однако, например, для гемцитабина и митомицина С повышение температуры свыше 43 градусов ослабляет их цитотоксичность, поэтому эти препараты рекомендовано использовать в температурных режимах 41–42 градуса [37]. Установлено, что наибольшей цитотоксичностью при гипертермии обладают цисплатин и мелфалан, максимальный эффект которых достигается при 43–44 градусах [42].

HIPEC может выполняться как открытым, так и закрытым способами. Открытые способы позволяют вмешиваться в процесс химиотерапии, производить необходимую дополнительную циторедукцию, мануально повышать площадь воздействия на ткани. Данный способ требует более точного контроля за температурным режимом ввиду сильной теплопотери. Существует также несколько вариантов закрытых методик. Некоторые группы исследователей предлагают закры-

тие брюшной полости герметичными кожными швами, а после HIPEC рекомендуют открытие брюшной полости с формированием анастомозов, и уже затем ушивание послеоперационной раны [2]. Как и в случае с открытой техникой, в данном варианте воздействию подвергаются все слои передней брюшной стенки, что значительно снижает риск возникновения метастазов в области послеоперационной раны. Другие же исследователи выполняют полностью закрытую технику, когда по проведению HIPEC формируются все анастомозы, устанавливаются дренажи для процедуры, ушивается послеоперационная рана, и уже потом проводится сама процедура гипертермии [2]. В данном случае повышается риск имплантационного метастазирования по ходу раны. При закрытых способах процедура проходит под большим давлением, что улучшает проникновение препарата в ткани, минимизирует теплопотерю, уменьшает риски воздействия химиопрепарата на медперсонал. Некоторые препараты (мелфалан) рекомендованы лишь к закрытому варианту применения ввиду своей выраженной летучести при нагревании.

Существует множество коммерческих систем для выполнения процедуры HIPEC: Belmont (USA), ThermaSolutions (USA), SunChip (France), Euromedical (Italy), Skala (Czech Republic). Общими составляющими этих устройств являются роликовый насос и водяная баня. В таком случае раствор нагревается снаружи, и для поддержания оптимальной температуры в брюшной полости необходим разогрев водяной бани до 44–47 градусов.

За последние годы значимую роль в лечении больных карциноматозом брюшины приобретают лапароскопические операции [12, 13, 22, 28, 41, 43]. В первую очередь, это касается точной диагностики распространенности заболевания по брюшине, так как даже такие методы, как КТ и ПЭТ/КТ часто не могут выявить наличие карциноматоза на предоперационном этапе (неточность в диагностике до 9% и 17% соответственно) [26]. При лапароскопии возможны непосредственная визуализация распространения метастатического процесса, взятие биопсии, прецизионное удаление карциноматозных узлов с тонкой кишки. Однако лапароскопические циторедуктивные операции оправданы у очень ограниченной группы пациентов, в случаях более локализованного поражения брюшины и при благоприятном гистологическом типе опухоли. При необходимости обширной циторедукции выбор остается за открытыми операциями.

Доказано, что выполнение HIPEC лапароскопическим способом повышало глубину проникновения оксалиплатина в ткани [40]. Несколько исследовательских групп подтвердили более

благоприятное периоперационное течение лапароскопической циторедукции и HIPEC [9, 10, 11, 18, 21, 27]. G. Passot в своем исследовании утверждает, что лапароскопическая циторедукция в комбинации с внутривнутрибрюшной химиотерапией уменьшает количество послеоперационных осложнений и длительность госпитализации по сравнению с открытыми операциями [27].

Ввиду больших ограничений, применение лапароскопических методик HIPEC имеет большее значение в плане адьювантной терапии. Так, при выполнении данных манипуляций у пациентов с высоким риском развития карциноматоза брюшины (перфоративные, обструктивные и T4-опухоли, обнаруженные опухолевые клетки в перитонеальных смывах, метастазы в яичники), снижается вероятность развития перитонеальных метастазов [19, 29]. В продолжающихся в настоящее время исследованиях (PROPHYLOCHIP, GASTRICHIP, PROMENADE) вырабатывается стратегия оперативного лечения совместно с HIPEC у больных высокого риска развития карциноматоза брюшины [6, 17, 30].

Эффективность лапароскопической HIPEC доказана и в лечении запущенного асцита онкологической природы, когда консервативная терапия (диуретики, альбумин, повторяющиеся лапароцентезы с целью эвакуации жидкости) становятся неэффективной. По данным M. Valle, у 52 человек с злокачественным асцитом после проведения HIPEC лишь в одном случае был замечен эпизод рецидива асцита [44].

Применение HIPEC, как открытой, так и лапароскопической, позволяет добиться достоверного уменьшения частоты локорегионарного метастазирования, так как во время оперативного вмешательства происходит механическая диссеминация опухолевых клеток, что в дальнейшем может приводить к появлению новых метастатических очагов в зонах оперативного вмешательства. Это связано с тем, что из-за процессов репарации и фиброза в раннем послеоперационном периоде происходит фиксация свободных опухолевых клеток [35].

Другим новым методом регионарной химиотерапии является внутривнутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIRAC). Это сравнительно новая методика, и больших доказательных исследований пока нет. M.A. Reymond et al. применили PIRAC у трех пациентов с распространенным карциноматозом брюшины (доксорубицин 1,5 мг/м² и цисплатин 7,5 мг/м² в течение 30 мин при давлении 12 мм.рт.ст.). Авторам удалось добиться в двух случаях полного и в одном частичного гистологического регресса опухоли [31]. При этом не отмечалось значимого повышения концентрации препарата в плазме, не возникало спаечного процесса, и была воз-

можность многократного повторения процедуры. Доза химиопрепаратов при данной методике редуцирована в 10 раз. Отмечена низкая почечно-печеночная токсичность после применения метода по сравнению с системным введением химиопрепарата [3]. По данным С.В. Tempfer, PIRAC является эффективной и перспективной методикой в лечении карциноматоза, связанного с раком яичников [39].

Одно из последних крупных исследований по PIRAC было выполнено R. Girshally et al. [14]. В данном исследовании на базе одной клиники было выполнено свыше 900 сеансов аэрозольной внутривнутрибрюшной химиотерапии у 406 пациентов, у которых по разным причинам выполнение циторедуктивной операции и HIPEC было невозможно (в основном, ввиду высокого перитонеального карциноматозного индекса и задействованной тонкой кишки). По результатам этой работы было сделано несколько достаточно интересных выводов. Во-первых, PIRAC применим в большинстве случаев, когда циторедукция невозможна, что значительно расширяет его применение перед HIPEC. Во-вторых, у очень незначительно количества пациентов (5,1% от общего количества наблюдаемых), повторные сеансы PIRAC вызвали регресс карциноматоза, что позволило провести циторедуктивные операции и HIPEC у этих пациентов. В-третьих, не было выявлено достоверного различия в общей выживаемости среди больных с более запущенной стадией заболевания, которым удалось на фоне PIRAC в последствии выполнить циторедуктивные операции и HIPEC, и у больных с менее распространенной стадией, когда комбинация циторедукции и HIPEC выполнялась первым этапом. В-четвертых, среднее количество циклов PIRAC, необходимое для трансформирования диссеминированного перитонеального процесса в очаговый, составило четыре, что занимает 4,5–6 мес. Обобщая полученные результаты, авторы пришли к выводу, что PIRAC может хорошо зарекомендовать себя как неоадьювантная терапия в лечении карциноматоза брюшины, которая может локализовать распространенный по брюшине процесс, вследствие чего будет возможно выполнить циторедуктивную операцию и HIPEC. Также они утверждают, что медиана общей выживаемости у больных, получающих системную химиотерапию XELOX и PIRAC (13 мес.) больше чем у больных, которым выполнена первоначальная циторедуктивная операция и HIPEC (7,9 мес.), отмечая, что больные первой группы изначально обладают худшим прогнозом. Необходимы дальнейшие исследования методики PIRAC для окончательной оценки ее эффективности в лечении карциноматоза брюшины.

Заключение

В настоящий момент «золотым стандартом» лечения карциноматоза брюшины является комбинация циторедуктивной операции и HIPEC. Причём, чем радикальнее выполнена циторедукция, тем лучше дальнейший прогноз у пациента. Большинство авторов рекомендует адъювантное выполнение HIPEC больным с повышенным риском диссеминации опухолевых клеток и последующего развития карциноматоза брюшины. До сих пор нет единых стандартов в применении режимов HIPEC при различных первичных опухолях. Проведено мало исследований по оценке эффективности методики лапароскопической HIPEC.

PIPAC, как методика, только развивается, множество исследований находятся в начальных фазах, и необходимо дальнейшее изучение её влияния в различных режимах. Однако уже прослеживается место PIPAC в качестве неоадъювантной терапии и подготовки больного к циторедуктивной операции и HIPEC, так же как и место в паллиативной терапии, совместно с системной химиотерапией. Это обусловлено возможностями повторного проведения PIPAC в отличие от циторедукции и HIPEC.

На настоящий момент отсутствуют исследования с хорошей доказательной базой, которые сравнивают различные способы регионарной химиотерапии, что оставляет место для новых научных изысканий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bakrin N., Bereder J.M., Decullier E. et al. 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. — Vol. 39. — P. 1435-1443.
2. Benoit L., Cheynel N., Ortega-Deballon P. et al. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 542-546.
3. Blanco A., Giger-Pabst U., Solass W., Zieren J. et al. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) // *Ann. Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 20. — P. 2311-2316.
4. Brcher B.L., Piso P., Verwaal V. et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC: overview and basics // *Cancer Invest.* — 2012. — Vol. 30. — P. 209-224.
5. Elias D., Bonnay M., Puizillou J.M. et al. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: Pharmacokinetics and tissue distribution // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 267-272.
6. Elias D., Dekkal M. Multicentric Phase III Trial Comparing Simple Follow-up to Exploratory Laparotomy Plus «in Principle» HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) in Colorectal Patients Initially Treated With Surgery and Adjuvant Chemotherapy Who Have a High Risk of Developing Colorectal Peritoneal Carcinomatosis.
7. Elias D., Goéré D., Dumont F. et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases // *Eur. J. Cancer.* — 2014. — Vol. 50. — P. 332-340.
8. Elias D., Raynard B., Bonnay M., et al. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin alone and in combination with intraperitoneal irinotecan: Pharmacologic studies // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 32. — P. 607-613.
9. Esquivel J., Averbach A. Combined laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a patient with peritoneal mesothelioma // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* — 2009. — Vol. 19. — P. 505-507.
10. Esquivel J., Averbach A. Laparoscopic Cytoreductive Surgery and HIPEC in Patients with Limited Pseudomyxoma Peritonei of Appendiceal Origin // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012. — Epub: 2012:981245.
11. Fagotti A., Petrillo M., Costantini B., et al. Minimally invasive secondary cytoreduction plus HIPEC for recurrent ovarian cancer: a case series // *Gynecol. Oncol.* — 2014. — Vol. 132. — P. 303-306.
12. Fagotti A., Vizzielli G., De Iaco P. et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 209. — P. 462.e1-462.e11.
13. Garofalo A., Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis // *Cancer J.* — 2009. — Vol. 15. — P. 190-195.
14. Girshally R., Demtr der C., Nurettin Albayrak N. et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *World J. Surg. Oncol.* — 2016. — Vol. 14(1). — № 253. — P. 1-9.
15. Glehen O., Gilly F.N., Boutitie F., et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients // *Cancer.* — 2010. — Vol. 116. — P. 5608-5618.
16. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D., et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 799-806.
17. Glehen O., Passot G., Villeneuve L., et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study // *BMC Cancer.* — 2014. — Vol. 14. — P. 183.
18. Hirano M., Yonemura Y., Canbay E., et al. Laparoscopic Diagnosis and Laparoscopic Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei Detected by CT Examination // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012. — Epub: 2012:741202.
19. Honoré C., Goéré D., Souadka A. et al. 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. — P. 183-192.
20. Jacquet P., Averbach A., Stuart O.A. et al. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: Pharmacokinetics, metabo-

- lism, and tissue distribution in a rat model // *Cancer Chemother Pharmacol.* — 1998. — Vol. 41. — P. 147-154.
21. Knutsen A., Sielaff T.D., Greeno E. et al. Staged laparoscopic infusion of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery // *J. Gastrointest Surg.* — 2006. — Vol. 10. — P. 1038-1043.
 22. Laterza B., Kusamura S., Baratti D. et al. Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma // *In Vivo.* — 2009. — Vol. 23. — P. 187-190.
 23. Mohamed F., Cecil T., Moran B., et al. A new standard of care for the management of peritoneal surface malignancy // *Curr Oncol.* — 2011. — Vol. 18 — P. 84-96.
 24. Nissan A., Stojadinovic A., Garofalo A., et al. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future // *J. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 100. — P. 335-344.
 25. Ong W.S., Tan G.H.C., Chia C.S., et al. Does early post-operative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) for patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) make a difference? // *Int. J. Hyperthermia.* — 2016. — Vol. 32. — P. 281-288.
 26. Pasqual E.M., Bertozzi S., Bacchetti S., et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery // *Anticancer Res.* — 2014. — Vol. 34. — P. 2363-2368.
 27. Passot G., Bakrin N., Isaac S. et al. Postoperative outcomes of laparoscopic vs open cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal surface malignancies // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2014. — Vol. 40. — P. 957-962.
 28. Pomel C., Appleyard T.L., Gouy S., et al. The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 31 — P. 540-543.
 29. Sammartino P., Sibio S., Biacchi D., et al. Long-term results after proactive management for locoregional control in patients with colonic cancer at high risk of peritoneal metastases // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2014. — Vol. 29. — P. 1081-1089.
 30. Sammartino P., Societa Italiana di Chirurgia Oncologica (SICO). PROMENADE Trial (PROactive Management of ENdoperitoneal spreAD in colonic cancer). — 2015.
 31. Solass W., Kerb R., Murdter T. et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy // *Ann. Surg. Oncol.* — 2014. — Vol. 21. — P. 553-559.
 32. Spiliotis J., Halkia E., Lianos E., et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study // *Ann. Surg. Oncol.* — 2015. — Vol. 22. — P. 1570-1575.
 33. Sticca R.P., Dach B.W. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2003. — Vol. 12. — P. 689-701.
 34. Sugarbaker P.H. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy // *Int J Hyperthermia.* — 2007. — Vol. 23. — P. 431-442.
 35. 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: pharmacologic studies // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 5790-5794.
 36. Sugarbaker P.H., Mora J.T., Carmignani P., et al. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy // *Oncologist.* — 2005. — Vol. 10. — P. 112-122.
 37. Sugarbaker P.H., Stuart O.A., Bijelic L., et al. Hyperthermic intraperitoneal gemcitabine chemotherapy for patients with resected pancreatic cancer: Clinical pharmacologic data // *Current Topics in Pharmacology.* — 2014. — Vol. 18. — P. 81-92.
 38. Sugarbaker P.H., Welch L., Mohamed F., et al. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer-Institute // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2003. — Vol. 12. — P. 605-621.
 39. Tempfer C.B., Solass W., Reymond M.A. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review // *Wien Med. Wochenschr.* — 2014. — Vol. 164. — № 23. — P. 519-528.
 40. Thomas F., Ferron G., Gesson-Paute A., et al. Increased tissue diffusion of oxaliplatin during laparoscopically assisted versus open heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 3623-3624.
 41. Thomassen I., Van Gestel Y.R., Aalbers A.G., et al. Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2014. — Vol. 40. — P. 511-514.
 42. Urano M., Kuroda M., Nishimura Y. Invited review for the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures // *Int. J. Hyperthermia.* — 1999. — Vol. 15. — P. 79-107.
 43. Valle M., Federici O., Garofalo A. Patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, and role of laparoscopy in diagnosis, staging and treatment // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2012. — Vol. 21. — P. 515-531.
 44. Valle M., Van der Speeten K., Garofalo A. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multi-institutional retrospective analysis in 52 patients // *J. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 100. — P. 331-334.
 45. Van der Speeten K., Stuart O.A., Chang D., et al. Changes induced by surgical and clinical factors in the pharmacology of intraperitoneal mitomycin C in 145 patients with peritoneal carcinomatosis // *Cancer Chemother Pharmacol.* — 2011. — Vol. 68. — P. 147-156.
 46. Van der Speeten K., Stuart O.A., Mahteme H., et al. Pharmacokinetic study of perioperative intravenous ifosfamide // *Int J Surg Oncol.* — 2011. — Epub: 2011:185092.
 47. Van der Speeten K., Stuart O.A., Sugarbaker P.H. Pharmacology of perioperative intraperitoneal and intravenous chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2012. — Vol. 21. — P. 577-597.
 48. Verwaal V.J., van Ruth S., de Bree E., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis

of colorectal cancer // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — P. 3737-3743.

49. Yang X.-Y., Huang C.-Q., Tao Suo T. 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. — Vol. 18. — P. 1575-1581.

Поступила в редакцию 14.12.2016 г.

A.A. Zakharenko, D.A. Zaitsev, A.S. Natha, M.A. Belyaev, A.A. Trushin, O.A. Ten, V.A. Rybalchenko

Intraperitoneal chemotherapy — modern state of the problem

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
St. Petersburg

The golden standard of peritoneal carcinomatosis treatment is cytoreductive surgery (CRS) in combination with a hyperthermal intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). However, in lack of carcinomatosis there still was appliance of HIPEC as an adjuvant therapy reducing the risks of peritoneal metastatic spread. Novel method of pressurized aerosol intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) allowed, while use less drug doses and it ability for repeating procedures, to reduce disseminated process to local as a first step to performing CRS and HIPEC. It still remains an interesting problem for the discussion.

Key words: intraperitoneal chemotherapy, HIPEC, PIPAC, aerosol intraperitoneal chemotherapy, hyperthermia, hyperthermic chemoperfusion, peritoneal carcinomatosis