

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМ. А.Н. РЫЖИХ МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СУШКОВ Олег Иванович

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ КАРЦИНОМАТОЗ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

14.01.17 — Хирургия

14.01.12 — Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:
лауреат премии правительства РФ
в области науки и техники,
д.м.н., профессор Ачкасов С.И.,
д.м.н. Чернышов С.В.

Москва, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение.....	7
Глава 1. Обзор литературы. Современное состояние проблемы диагностики и лечения перитонеального карциноматоза у больных раком толстой кишки.	20
1.1 Эпидемиология и распространенность.....	20
1.2 Определение.....	21
1.3 Патогенез.....	25
1.4 Диагностика.....	28
1.5 Циторедуктивная операция — составляющий элемент программы лечения перитонеального карциноматоза.....	32
1.6 Внутривнутрибрюшная химиотерапия.....	36
1.7 Результаты лечения перитонеального карциноматоза.....	49
1.8 Повторные операции у больных с перитонеальным карциноматозом.....	56
1.9 Профилактика карциноматоза.....	58
1.10 Заключение.....	61
Глава 2. Материалы и методы.....	64
2.1 Дизайн исследования.....	64
2.2 Характеристика больных, перенесших циторедуктивные операции и гипертермическую внутривнутрибрюшную химиотерапию.....	65
2.3 Методы исследования.....	69
2.4 Комплексный подход в тактике лечения больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом. Динамическое наблюдение и обследование больных.....	78
2.5 Хирургические вмешательства при перитонеальном карциноматозе.....	80
2.6 Методы статистического анализа.....	91
Глава 3. Непосредственные результаты первичных циторедуктивных операций и гипертермической внутривнутрибрюшной химиотерапии.....	93
3.1 Непосредственные результаты.....	93

3.2 Факторы, ассоциированные с развитием послеоперационных осложнений у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией.....	108
Глава 4. Ведение больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом после выполнения циторедуктивной операции с внутрибрюшной химиотерапией.....	113
4.1 Адьювантная химиотерапия у больных раком толстой кишки, оперированных по поводу перитонеального карциноматоза.....	113
4.2 Рецидив рака у больных, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией по поводу перитонеального карциноматоза.	118
4.3 Лечение больных с рецидивом перитонеального карциноматоза.	119
Глава 5. Отдаленные результаты лечения больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом.....	134
5.1 Общая и безрецидивная выживаемость больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции и гипертермическую внутрибрюшную химиотерапию.....	134
5.1 Факторы, оказывающие влияние на общую выживаемость у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией.	135
5.2 Факторы, оказывающие влияние на безрецидивную выживаемость у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией.....	142
5.3 Результаты генетических исследований у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией.	149
Глава 6. Операции у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, не сопровождавшиеся полной циторедукцией.	159

Заключение	165
Выводы	184
Практические рекомендации.....	186
Список литературы.	188

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ 95% — 95% доверительный интервал

РТК — рак толстой кишки

КРР — колоректальный рак

ЛПОК — левая половина ободочной кишки

ППОК — правая половина ободочной кишки

ЗНО — злокачественное новообразование

ПК — перитонеальный карциноматоз

ГВБХТ — гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия

РПВХТ — ранняя послеоперационная внутрибрюшная химиотерапия

АВБХТ — аэрозольная внутрибрюшная химиотерапия

СОК — свободные опухолевые клетки

ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход

КУ — карциноматозный узел

ОУ — опухолевый узел

ПКИ — перитонеальный карциноматозный индекс

LS — lesion size (размер поражения/карциноматозного узла)

ЦО — циторедуктивная операция

ОПО — операция повторного осмотра

ЦХ — циторедуктивная хирургия

ОВ — общая выживаемость

БВ — безрецидивная выживаемость

СХ — системная химиотерапия

АХ — адъювантная химиотерапия

ФГБУ — федеральное государственное бюджетное учреждение

ГНЦК — государственный научный центр колопроктологии

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения

КТ — компьютерная томография

ЛГКЭ — левосторонняя гемиколэктомия

ПГКЭ — правосторонняя гемиколэктомия

МРТ — магнитно-резонансная томография

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

н|д — не достигнута

ОШ — отношение шансов

ОР — отношение рисков

ДИ — доверительный интервал

МВ — медиана выживаемости

ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография

РЭА — раково-эмбриональный антиген

СА 19,9 — карбогидратный антиген

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ROC-кривая — receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника (график, позволяющий оценить качество бинарной классификации)

PSDSS — Retrospective Peritoneal Surface Disease Severity Score (ретроспективная шкала оценки тяжести перитонеального карциноматоза)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время рак толстой кишки (РТК) в России по распространенности занимает 2-е место у мужчин и 3-е место у женщин среди всех локализаций злокачественных новообразований. Более 25% этих больных в момент постановки диагноза имеют четвертую стадию заболевания [4].

Брюшина — третья по частоте после поражения печени и легких локализация метастазирования опухолей толстой кишки. Говоря о распространении опухоли по брюшине, подразумевается имплантационный путь метастазирования. Перитонеальный карциноматоз (ПК) характеризуется плохим прогнозом в отношении показателей выживаемости больных. По данным некоторых авторов, частота обнаружения синхронного карциноматоза брюшины во время операций по поводу рака толстой кишки достигает 15% [69]. Лишь наличие онкорегистра позволило в отдельных странах оценить реальную частоту метастазирования карциноматоза брюшины у больных, перенесших операции по поводу колоректального рака. Так, в Швеции была прослежена судьба 11 124 пациентов в течение 16 месяцев. При этом было установлено, что метастазирование ПК развилось у 4,2% оперированных больных [92].

Пытаясь охарактеризовать пациентов с карциноматозом, необходимо отметить, что у 25% этих больных помимо имплантационного, реализован также гематогенный путь метастазирования, и уже имеются отдаленные метастазы в паренхиматозные органы [36, 44, 50, 108, 122]. Кроме того, рецидив карциноматоза возникает более, чем у 50% больных, оперированных радикально по поводу колоректального рака с синхронным ПК. Использование только системной химиотерапии, даже с применением современных таргетных препаратов не дает возможности пациентам пережить пятилетний рубеж. Продолжительность жизни этой категории пациентов не превышает полутора лет.

Степень разработанности проблемы. В последние двадцать лет можно говорить об изменении подходов к лечению перитонеального карциноматоза.

Связано это, в первую очередь, с тем, что ПК стал рассматриваться как прогрессирующее локорегионарное заболевание. В данной ситуации комбинированный подход, заключающийся в проведении циторедуктивной операции, направленной на удаление всех проявлений опухоли из брюшной полости, с последующим проведением гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (ГВБХТ) позволил у отобранных пациентов добиться существенного улучшения общей выживаемости, по сравнению с больными, получавшими только системную химиотерапию. Зачастую, удаление брюшины подразумевает выполнение резекции или экстирпации других органов или структур, вовлеченных в опухолевый процесс. Именно поэтому важное значение при принятии решения о целесообразности выполнения циторедуктивной операции имеет четкое представление о распространенности карциноматоза, поскольку лишь достижение полной циторедукции может позволить ряду пациентов этой категории пережить пятилетний рубеж [24, 32, 78]. Так, по данным японского исследования медиана общей выживаемости (ОВ) и пятилетняя выживаемость больных, в ходе операции у которых была достигнута полная циторедукция, оказалась больше, чем при неполной — 25,9 мес. и 20% и 8,9 мес. и 9,9%, соответственно ($p < 0,001$) [129].

В то же время не все больные РТК с ПК могут быть кандидатами на циторедуктивную операцию. Абсолютными противопоказаниями к ЦО и ГВБХТ считают плохое общее состояние больного, наличие нерезектабельных метастазов в печени [35] или внебрюшинную генерализацию злокачественного новообразования, значительное метастатическое поражение забрюшинных и других групп отдаленных лимфатических узлов. Вопрос о возможности и целесообразности выполнения ЦО и ГВБХТ у лиц старше 70 лет также остается нерешенным [53].

Помимо этого развитие у больного асцита и/или кишечной непроходимости может свидетельствовать о нерезектабельной ситуации с точки зрения достижения полной циторедукции [13, 35, 50, 80, 94].

Интраперитонеальная химиотерапия, проводящаяся после хирургического удаления визуально определяемых опухолевых узлов преследует своей целью уничтожение микроскопических проявлений опухоли в виде свободных опухолевых клеток, которые могут быть причиной возврата ПК [49, 106, 108]. Основной идеей гипертермической внутрибрюшной химиотерапии является создание высокой локальной концентрации противоопухолевого средства в брюшной полости. Это позволяет достичь максимального местного эффекта при минимальных системных последствиях.

Решение о проведении ЦО с ГВБХТ или отказе от хирургического лечения в пользу системной химиотерапии (СХ) у больных РТК с карциноматозом должно приниматься индивидуально с привлечением не только хирургов, но и специалистов диагностических служб, онкологов-химиотерапевтов [23, 24, 46].

Таким образом, на текущий момент в мире отмечается тенденция к увеличению абсолютного числа пациентов с четвертой стадией заболевания, в том числе с ПК. Использование комплексного подхода у отобранных больных РТК с ПК может увеличить продолжительность жизни [51]. Однако при отборе больных на травматичные ЦО большое значение имеет идентификация предикторов эффективности предстоящего лечения у конкретного пациента для того, чтобы выделить тех, кому хирургия может помочь, а кому — нет.

В связи с этим, в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с января 2010 года по апрель 2018 года было проведено проспективное клиническое наблюдательное исследование, направленное на определение эффективности комплексного подхода при лечении больных РТК с перитонеальным карциноматозом.

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом.

Задачи исследования:

1. Оценить непосредственные результаты первичных ЦО и ГВБХТ у больных РТК с ПК.

2. Установить факторы, ассоциированные с развитием послеоперационных осложнений у больных РТК с ПК, перенесших первичные циторедуктивные операции с ГВБХТ.

3. Выяснить, влияют ли осложнения после ЦО и ГВБХТ на возможность и сроки проведения системной химиотерапии у больных РТК с ПК.

4. Определить частоту возврата заболевания у больных РТК с ПК, частоту рецидива ПК и возможность повторных ЦО у больных с рецидивом ПК в брюшной полости.

5. Изучить отдаленные результаты ЦО и ГВБХТ у больных РТК с ПК.

6. Выявить факторы, оказывающие влияние на общую и безрецидивную выживаемость у больных РТК с ПК, перенесших циторедуктивные операции с ГВБХТ.

7. Изучить уровень экспрессии генов, входящих в панель для выявления эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), мутационный статус генов системы *RAS* и *BRAF* в образцах первичной опухоли и карциноматозных узлах, удаленных во время первичной ЦО у больных РТК с синхронным ПК и их влияние на выживаемость больных.

Научная новизна исследования. Впервые на репрезентативном материале произведена оценка эффективности комплексного комбинированного подхода к больным РТК с ПК, заключающегося в проведении ЦО с ГВБХТ с последующей СХ, дальнейшем наблюдении с целью выявления раннего рецидива ПК и оценкой возможности выполнения повторной ЦО с ГВБХТ. Произведена оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с использованием данного подхода.

С помощью методов математической статистики определены факторы, ассоциированные с повышенным риском развития послеоперационных осложнений после выполнения циторедуктивных операций с ГВБХТ у больных РТК с ПК. Так, уровень кровопотери более 100 мл (ОШ 4,5; ДИ 95%:1,02-20,1) и глубина прорастания опухолью кишечной стенки, соответствующая критерию Т3 (ОШ 5,3; ДИ 95%:1,5-19,3), при многофакторном анализе были определены, как

негативные независимые факторы, повышающие вероятность развития осложнения.

Также, с использованием многофакторного регрессионного анализа установлены факторы, ухудшающие показатели БВ: возраст больных менее или равный 54 годам (ОР=2,2; 95% ДИ 1,3-3,9; $p=0,005$), локализация первичной опухоли в ППОК (ОР=2,0; 95% ДИ 1,3-3,4; $p=0,003$) и наличие внебрюшинных метастазов РТК (ОР=2,0; 95% ДИ 1,17-3,5; $p=0,01$). Аналогичным образом были установлены независимые негативные факторы прогноза ОВ: локализация первичной опухоли в ППОК (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,4-4,1; $p=0,002$) и значения ПКИ более 6 (ОШ=2,6; 95% ДИ 1,5-4,6; $p=0,0007$). Таким образом, установлена категория пациентов с перионеальным карциноматозом, у которых выполнение ЦО с ГВБХТ может обеспечить наилучшие показатели выживаемости.

Впервые у больных РТК с ПК был проведен корреляционный анализ, позволивший установить зависимость умеренной силы между уровнем экспрессии для 10 из 11 генов, входящих в панель для определения эпителиально-мезенхимального перехода, в карциноматозном узле по отношению к первичной опухоли. При этом, регрессионный анализ не выявил статистически значимого влияния уровня экспрессии ни одного из генов на ОВ больных РТК с ПК, перенесших циторедуктивные операции с внутрибрюшной химиотерапией.

Впервые у больных РТК с ПК была изучена частота мутаций генов семейства RAS (KRAS и NRAS) и BRAF в первичной опухоли и карциноматозных узлах. Проведенный регрессионный анализ установил, что лишь наличие мутации в гене BRAF первичной опухоли ухудшает показатели ОВ больных РТК с ПК после циторедуктивных операций с внутрибрюшной химиотерапией. Также показано, что при назначении химиотерапии необходимо учитывать возможность существования дискордантности по мутационному статусу в первичной опухоли и карциноматозных узлах.

Получен патент на изобретение №2017108423 от 14.03.2017 «Способ лечения рака толстой кишки II стадии». Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Шахматов Д.Г., Цуканов А.С., Шубин В.П.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования, а также накопленный нами практический опыт позволяют утверждать, что выполнение ЦО с ГВБХТ целесообразно и оправдано у больных РТК с ПК, особенно при небольших значениях перитонеального карциноматозного индекса (ПКИ менее 6) и отсутствии внебрюшинных метастазов. Данное утверждение опирается на тот факт, что подобный подход позволяет у ряда больных (29,1%) добиться если не полного выздоровления, то пережития ими пятилетнего срока наблюдения, в то время, как следует из данных литературы, СХ в качестве альтернативы не может обеспечить продолжительность жизни более 2 лет у этой категории больных.

Выявленные факторы риска развития послеоперационных осложнений, помогут в дальнейшей практической деятельности более взвешенно подходить к отбору больных РТК с ПК на ЦО с ГВБХТ и способствовать правильной предоперационной оценке целесообразности и возможности выполнения полной циторедукции.

Применение и учет обнаруженных в ходе исследования факторов, негативно влияющих на ОВ: локализация первичной опухоли в правой половине ободочной кишки (ОР=2,4) и значения ПКИ более 6 (ОР=2,6), а также факторов, ухудшающих прогноз в отношении БВ: возраст больных менее или равный 54 годам (ОР=2,2), локализация первичной опухоли в ППОК (ОР=2,0) и наличие внебрюшинных метастазов РТК (ОР=2,0) может способствовать более правильному отбору пациентов на ЦО с ГВБХТ и способствовать улучшению результатов лечения.

Опираясь на данные исследования, можно утверждать, что выполнение повторных и последующих ЦО операций у больных РТК с рецидивом перитонеального карциноматоза, ранее перенесших ЦО и ГВБХТ, оправдано и целесообразно, так как позволяет у ряда больных добиться полной циторедукции и увеличить показатели общей выживаемости.

Определение мутационного статуса гена *BRAF* у больных РТК с ПК, особенно в спорных с точки зрения целесообразности выполнения ЦО ситуациях,

позволит сделать выбор в пользу СХ там, где мутация обнаружена, поскольку ее наличие ассоциировано с минимальными сроками ОВ, несмотря на выполнение ЦО с полной циторедукцией и последующей ГВБХТ и СХ.

Кроме того, определение мутационного статуса генов *RAS* и *BRAF* при решении вопроса о целесообразности проведения таргетной терапии у больных РТК с ПК оправдано проводить не только в биоптатах первичной опухоли, но и в карциноматозных узлах, поскольку анализ дискордантности по мутационному статусу между первичной опухолью и карциноматозными узлами позволил установить, что мутации в гене *KRAS* (p.D54N и p.G12D) у двух больных были выявлены только в КУ и отсутствовали в первичной опухоли.

Методология и методы исследования. Настоящая диссертационная работа выполнена в виде проспективного клинического обсервационного исследования, в которое включено достаточное число клинических наблюдений. Установлено качественное и количественное соответствие результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертации. В ходе исследования были использованы объективные методы инструментальной диагностики. Данные по больным вносились в специально разработанную информационную базу, сопряженную со статистической программой, с возможностью выгрузки данных для анализа. Таким образом, в исследовании использовались современные методики сбора, хранения и обработки информации, был обоснован подбор единиц наблюдения и критериев включения в исследование. Для статистической обработки и интерпретации полученных данных были применены современные методики.

Положения, выносимые на защиту:

Установлено, что уровень кровопотери более 100 мл и глубина прорастания опухоли кишечной стенки, соответствующая критерию Т3, ассоциированы с повышенным риском развития осложнений после циторедуктивных операций у больных РТК с ПК.

Доказано, что факторами, ухудшающими показатели БВ являются возраст больных менее или равный 54 годам, локализация первичной опухоли в ППОК и

наличие внебрюшинных метастазов РТК В то же время, независимыми негативными факторами прогноза в отношении ОВ являются локализация первичной опухоли в ППОК и значения ПКИ более 6.

Обнаружено, что между уровнем экспрессии для 10 из 11 генов, входящих в панель для определения эпителиально-мезенхимального перехода, в карциноматозных узлах больных РТК с ПК, перенесших ЦО с ГВБХТ, по отношению к первичной опухоли имеется связь умеренной силы. В то же время, статистически значимое влияние уровня экспрессии генов данной панели на показатели ОВ отсутствует.

Установлено, что наличие мутации в гене *BRAF* первичной опухоли больных РТК с ПК, перенесших ЦО и ГВБХТ, ассоциировано с худшими показателями общей выживаемости.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность результатов данного исследования подтверждается достаточным для анализа количеством пациентов, включенных в него. Для решения поставленных задач в работе использованы современные методы исследования. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследования подтверждают положения, выносимые на защиту, найдя свое отражение в выводах и практических рекомендациях, сформулированных на основании полученных данных.

Внедрение в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России и Городской клинической больницы №24 Департамента здравоохранения города Москвы.

Публикации и апробация работы. Диссертационная работа апробирована 28 ноября 2019 года на совместной научно-практической конференции с участием сотрудников онкологического отдела и отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

По теме диссертации опубликована 31 научная работа, из них — 17 в журналах, рекомендованных ВАК РФ и 1 патент.

1. Шельгин, Ю.А. Роль циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной интраоперационной химиотерапии в лечении рака толстой кишки с перитонеальным карциноматозом / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2017. — № 1 (59). — С. 59-64.

2. Шельгин, Ю.А. Повторные циторедуктивные операции с внутрибрюшной интраоперационной химиотерапией у больных раком толстой кишки с рецидивом перитонеального карциноматоза / Ю.А. Шельгин, О.И. Сушков, С.И. Ачкасов [и др.] // Колопроктология. — 2017 — № 4 — С. 67-73.

3. Сушков, О.И. Перитонеальный карциноматоз при раке толстой кишки. Подходы к лечению (обзор литературы) / О.И. Сушков, С.И. Ачкасов // Колопроктология. — 2016. — № 4 (58). — С. 69-80.

4. Поспехова, Н.И. Эпителиально-мезенхимальный переход при колоректальном раке разных стадий / Н.И. Поспехова, В.П. Шубин, А.С. Цуканов, В.Н. Кашников, С.А. Фролов, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Молекулярная медицина, №1Б 2015, с. 34-38.

5. Шельгин, Ю.А. Анализ экспрессии микроРНК miR-200c и miR-145 в колоректальных раках разных молекулярно-генетических подтипов / Ю. А. Шельгин, В. П. Шубин, С. А. Фролов, С. И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Доклады Академии наук. Том 463, №4, стр. 491-495.

6. Шубин, В.П. Частота и спектр мутаций в гене KRAS при раке толстой кишки разной локализации и раке анального канала / В.П. Шубин, Н.И. Поспехова, А.С. Цуканов, Е.Г. Рыбаков, М.В. Панина, О.И. Сушков [и др.] // Медицинская генетика. — 2014. — № 5. — С. 31-35.

7. Ачкасов, С.И. Местно-распространенный рак сигмовидной кишки с карциноматозом и многократными рецидивами. 15 лет наблюдения / С.И. Ачкасов, М.С. Лихтер, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2018. — № 1. — С. 57-62.

8. Назаров, И.В. Местные рецидивы рака ободочной кишки. Обзор литературы / И.В. Назаров, О.И. Сушков, Д.Г. Шахматов // Колопроктология. — 2018. — № 1. — С. 87-95.

9. Сушков, О.И. Возможно ли имплантационное метастатическое поражение почки при колоректальном раке? / О.И. Сушков, М.С. Лихтер, О.А. Майновская [и др.] // Урология. — 2018. — № 6. — С. 118-121. — <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.6.118-121>.

10. Шубин, В.П. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в развитии колоректального рака (обзор литературы) / Ю.А. Шельгин, О.И. Сушков, А.С. Цуканов // Колопроктология. — 2018. — № 2. — С. 111-117.

11. Туктагулов, Н.В. Выбор объема лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки (обзор литературы) / Н.В. Туктагулов, О.И. Сушков, И.И. Муратов [и др.] // Колопроктология. — 2018. — № 3. — С. 84-93.

12. Сушков, О.И. Факторы прогноза выживаемости больных, оперированных по поводу перитонеального карциноматоза при раке толстой кишки / О.И. Сушков, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2019. — № 8. — С. 16-24.

13. Шельгин, Ю.А. Иммунофенотипирование свободных опухолевых клеток для ранней диагностики перитонеального карциноматоза при колоректальном раке / Ю.А. Шельгин, И.В. Образцов, М.А. Сухина, С.И. Ачкасов, В.Н. Кашников, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2019. — Т. 18, № 1 (67). — С. 39-45.

14. Сайфутдинова, К.Р. Профилактика карциноматоза при раке ободочной кишки (обзор литературы) / К.Р. Сайфутдинова, О.И. Сушков, С.И. Ачкасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2019. — № 11. — С. 88-92.

15. Шельгин, Ю.А. Эпителиально-мезенхимальный переход как критерий метастатического потенциала рака толстой кишки / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2015. — № S1 (51). — С. 93-94.

16. Ачкасов, С.И. Роль циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной интраоперационной химиотерапии (ВБХТ) в лечении рака толстой кишки (РТК) с

перитонеальным карциноматозом (ПК) / С.И. Ачкасов, О.И. Сушков, Ю.А. Шелыгин // Колопроктология. — 2016. № S1 (55). — С. 54.

17. Ачкасов С.И. Местный рецидив рака ободочной кишки: результаты лечения / С.И. Ачкасов, И.В. Назаров, О.И. Сушков // Хирургия им. Н.И. Пирогова, № 3(8) 2019, с.21-31.

18. Способ лечения рака толстой кишки II стадии: Патент №2017108423 от 14.03.2017 / Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков, Д.Г. Шахматов, А.С. Цуканов, В.П. Шубин.

Результаты исследования доложены на научных отечественных и международных конференциях:

1) VIII Европейский конгресс ассоциации колопроктологов ESCP, сентябрь 2014, Барселона, Испания.

2) IX Европейский конгресс ассоциации колопроктологов ESCP, 23-25 сентября 2015, Дублин, Ирландия.

3) X Европейский конгресс ассоциации колопроктологов ESCP, 23-25 сентября 2016, Милан, Италия.

4) European Human Genetics Conference 2013, 8-11.06, г. Париж.

5) Всероссийский Съезд колопроктологов «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациентов» и Объединенный Каспийский и Байкальский форум по проблемам ВЗК» 25-27.08.2016 г. Г. Астрахань, Российская Федерация.

6) XV Асамблея «Здоровье Москвы», г. Москва, 29-30 ноября 2016 года.

7) Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы онкологии и радиотерапии — современные технологии в паллиативной онкологии», г. Ялта 9-10 декабря 2016 года.

8) Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ 4-7 апреля 2017. Москва.

9) XII международный симпозиум по колоректальной хирургии, 25-26 мая 2017, Лодзь, Польша.

10) IV Научно-практическая конференция краснодарского регионального отделения РШКХ «Нерешенные проблемы и спорные вопросы колопроктологии» 08.09.2017 г., г. Краснодар.

11) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 120-летию А.Н. Рыжих. 26-28 октября 2017, г. Воронеж;

12) 30-й Всемирный юбилейный Конгресс Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов — IASGO (Москва, сентябрь 2018).

13) 45-я научная сессия ЦНИИГ «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога», Москва 1 марта 2019 г.

14) Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи», Санкт-Петербург 20-23 июня 2019 г.

15) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Российский колопроктологический форум», 10-12 октября 2019, г. Самара.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности. Область диссертационного исследования включает изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, уровнем экспрессии и мутационного статуса ряда генов, а также их влияние на показатели выживаемости: п. 2 (разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний) и п. 4 (экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику) Паспорта специальности 14.01.17 — Хирургия, а также п. 2 (исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.). и п. 4 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии) Паспорта специальности 14.01.12 — Онкология.

Личный вклад автора. Автор провел анализ отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме. Были сформулированы цель и задачи

диссертации. Лично автором выполнялись циторедуктивные операции с внутрибрюшной химиотерапией, а данные по больным заносились в базу исследования. Также проводился мониторинг и обследование оперированных больных. Проведен статистический анализ полученных данных. Были подготовлены публикации в журналах, патент по материалам настоящей работы, а также сделаны доклады на конференциях. На основании полученных результатов сформулированы основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 203 страницах машинописного текста в текстовом редакторе Microsoft Word 2013 для Windows, шрифтом Times New Roman кеглем 14 с полуторным интервалом. Работа состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 131 отечественный и зарубежный источник. В диссертации - 27 таблиц и 34 рисунка.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАРЦИНОМАТОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

1.1 Эпидемиология и распространенность

В последние десятилетия рак толстой кишки прочно занимает одно из ведущих мест в структуре распространенности и смертности среди всех злокачественных новообразований. Причем, подобная тенденция явно прослеживается как в нашей стране, так и во всем мире. По данным ВОЗ в 2012 году в мире колоректальный рак был диагностирован у 1 360 000 пациентов, что составило 9,7% от всех онкологических заболеваний. Умерло от РТК в том же году 694 000 человек, то есть более половины от общего числа заболевших, что в основном связано с несвоевременной диагностикой и выявлением уже запущенных форм болезни [40].

В Российской Федерации ситуация ничем не отличается от общемировой, и, по данным Каприна А.Д. (2018), в 2017 году из 67 881 заболевших РТК у 27,2% на момент установки диагноза были выявлены отдаленные метастазы. При этом надо понимать, что летальность больных в течение года с момента установления диагноза рака ободочной и прямой кишки достаточно высока и составила 22,8% и 22,5% от числа заболевших, соответственно [4]. Высокая одногодовая летальность обусловлена, прежде всего, поздней диагностикой и выявлением заболевания уже на IV стадии, когда прогноз в отношении выживаемости оставляет желать лучшего.

В 2017 году рак толстой кишки в нашей стране занял 2-е место у мужчин и 3-е место у женщин по распространенности из всех локализаций после рака кожи и молочной железы. Причем, рост этого показателя происходил в течение всех последних 10 лет со 168,7 до 251,4 человека на 100 000 населения [4].

Несмотря на значительное развитие медицинских технологий, а также совершенствование системы организации здравоохранения, проблема скрининга и

раннего выявления онкологических заболеваний, в том числе РТК, далека от разрешения. В этой связи, среди заболевших существенно возрастает доля больных с четвертой стадией заболевания, когда даже радикально проведенное лечение, возможное у небольшой части больных, нередко приводит к инвалидизации. Все это делает проблему лечения перитонеального карциноматоза (ПК) при РТК, одного из вариантов отдаленного метастазирования, чрезвычайно важной, как в медицинском, так и социальном аспекте.

1.2 Определение

Перитонеальный карциноматоз — это форма имплантационного метастазирования колоректального рака, рака желудка и яичников. Перитонеальная диссеминация подразумевает расположение опухолевых эксфолиантов различного размера как на париетальной, так и на висцеральной брюшине. При этом каждый из узлов развивается как самостоятельная опухоль, и степень его потенциальной опасности определяется размером и локализацией. ПК относят к отдаленному метастазированию, учитывая возможность расположения карциноматозных узлов в любом из регионов брюшной полости [74]. До появления современных химиопрепаратов, используемых для системной противоопухолевой терапии, диагноз ПК был фактически приговором для пациента. Нередко больным отказывали в выполнении паллиативной резекции толстой кишки и продолжительность их жизни не превышала 9 месяцев, определяясь распространенностью карциноматоза в большей степени, чем первичной опухоли [56, 87]. В течение длительного времени ПК расценивался как терминальная стадия заболевания с плохим прогнозом и проведение паллиативной системной полихимиотерапии было единственно приемлемым видом лечения.

Принимая во внимание локорегионарный характер поражения при карциноматозе, когда имеются опухолевые узлы на париетальном и/или висцеральном листках брюшины, Sugarbaker P.H. (1985) [107] предложил

идеологически новую стратегию для лечения этой категории больных колоректальным раком. Несколько позже, в 1995 году, им был описан потенциально радикальный комбинированный подход, заключающийся в проведении циторедуктивной операции (ЦО) и внутрибрюшной химиотерапии [91]. Выполнение интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии предполагалось в двух вариантах: первый — гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ГВБХТ), и второй — ранняя послеоперационная внутрибрюшная химиотерапия (РПВХТ).

Впервые с успехом этот подход был использован при лечении псевдомиксомы и злокачественной мезотелиомы брюшины. И далее, начиная с 2000 года, данная комбинация ЦО и ГВБХТ стала широко применяться, в том числе, при других видах ПК, включая карциноматоз при РТК, в крупных онкологических центрах Европы и Северной Америки [8]. Описывая исторические аспекты внедрения комплексной технологии лечения ПК в клиническую практику, необходимо отметить, что если стандартизация техники, заключающейся в достижении максимально возможного объема циторедукции, связывается с именем Sugarbaker P.H. [104], то приоритет в отношении концепции внутрибрюшной химиотерапии, безусловно принадлежит Elias D. (1994). Последний проводил ее по завершении основного этапа операции и назвал ее интраоперационной перитонеальной химиотерапией с гипертермией (ИПХГ) [33]. При этом, основной мишенью этой процедуры Elias D. были невидимые глазу опухолевые депозиты на брюшине. По мнению ряда исследователей ГВБХТ, является безопасной и эффективной лечебной процедурой при ПК. Помимо этого она обладает еще одним не менее важным качеством — воспроизводимостью в других специализированных онкологических центрах [2, 3, 5, 6, 7, 74].

По данным некоторых авторов, частота обнаружения синхронного карциноматоза брюшины во время операций по поводу рака толстой кишки колеблется в интервале от 4,8% до 15% [69]. С метастатическим карциноматозом все гораздо сложнее. И основной причиной неясности в этом вопросе является отсутствие тщательного мониторинга больных после операций по поводу

первичного РТК в рамках национального регистра, как в нашей стране, так и в большинстве государств мира. Тем не менее, даже отдельные публикации по этому вопросу позволяют представить общую картину вещей и понять, что развитие ПК не является редким сценарием заболевания и представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему, являясь, по своей сути, вариантом прогрессии заболевания, склонным к возврату. Так, с помощью единой базы данных крупного онкологического центра в Германии были проанализированы результаты лечения 2406 больных с РТК за 13 лет. У 256 (10,6%) пациентов был диагностирован синхронный ПК, а у 141 (5,9%) развился метасинхронный карциноматоз [62].

Рецидив ПК возникает практически у 50% больных РТК с синхронным карциноматозом, оперированных радикально с химиотерапией или без нее. Кроме того, описывая эту тяжелую категорию пациентов, необходимо помнить, что около 25% из этого контингента могут также иметь отдаленные метастазы в паренхиматозные органы, что существенно снижает их шансы на выздоровление, а медиана ОВ в этом случае не превышает 6 мес. [44, 50, 68, 108, 122].

Помимо этого, ПК составляет существенную часть всех случаев возврата колоректального рака. Так, до 25% всех рецидивов РТК связано с поражением брюшины, а именно, с метасинхронным карциноматозом. Не менее впечатляющая цифра в 30% описывает частоту случаев смерти больных РТК, обусловленных перитонеальной диссеминацией [17].

В крупном ретроспективном продольном популяционном исследовании из Швеции, в котором была прослежена судьба 11 124 пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу РТК, в течение 5 лет после вмешательства, было показано, что метасинхронный ПК развился в 4,2% случаев в течение 16 месяцев. Независимыми в прогностическом отношении статистически значимыми факторами развития метасинхронного ПК оказались: правосторонняя локализация рака ободочной кишки (HR: 1,77), глубина прорастания опухоли, соответствующая критерию pT3 (HR: 3,82) или pT4 (HR: 9,98), распространенность поражения регионарных лимфоузлов, соответствующая

критерию N1 (HR: 7,41) или N2 (HR: 4,66), экстренный характер хирургического вмешательства (HR: 2,11) и позитивные края резекции при операции по поводу первичного РТК (R1 [HR: 1,96] или R2 [HR: 2,75]) [92].

Еще в одном американско-норвежском исследовании удалось аккумулировать данные о 10 398 пациентах, оперированных по поводу РТК. Анализ результатов показал, что развитие метастатического ПК ассоциировано со степенью поражения регионарных лимфоузлов N2 (HR: 5,28). Также частота данного показателя выше при умеренной дифференцировке аденокарциномы ободочной кишки в сравнении с высокодифференцированной (HR: 0,34) [10].

Практически до 90-х годов прошлого века карциноматоз брюшины считался терминальным проявлением заболевания. Так, исследования, проведенные в 80-е и 90-е годы двадцатого века, такие как многоцентровое исследование EVOCARE [87], исследование Jayne D.G. [57], показали, что медиана выживаемости пациентов с перитонеальной диссеминацией опухоли оказалась равна 5-ти и 9 месяцам, соответственно. Конечно же во многом это было связано с невысокой эффективностью лекарственного лечения, ведь практически до конца 90-х годов пациенты с карциноматозом получали монокимиотерапию препаратом 5-фторурацил в различных режимах. Только около 5% больных, получавших подобное лечение, переживали рубеж в 3 года [58].

За последние 20 лет возможности лечения карциноматоза брюшины у больных РТК существенно повысились благодаря внедрению в широкую клиническую практику иринотекана и препаратов платины. Кроме этого, в арсенале химиотерапевта появились моноклональные антитела, воздействующие на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов и эпидермального фактора роста (VEGF и EGFR) [22, 49, 52, 55, 58, 115]. В то же время, результаты целого ряда исследований [22, 43, 49, 50, 52, 55, 58, 115] говорят, что медианные показатели выживаемости в этой группе пациентов зачастую не превышают 24 месяца. Однако мы не можем воспринимать эти данные, как истину в последней инстанции, поскольку не понятно, у какой части пациентов лечение проводилось при изолированном карциноматозе, ведь у большинства также имелось

сочетанное поражение паренхиматозных органов. Кроме того, мы не знаем, как влияло это лечение на показатель выживаемости у больных с разной степенью распространенности и локализацией поражения ПК. Следует помнить, что до настоящего момента отсутствуют убедительные данные, которые говорили бы о том, что системное лекарственное лечение позволяет достичь необходимой для гибели опухолевых клеток концентрации химиопрепарата в опухолевом узле на брюшине.

1.3 Патогенез

До настоящего времени досконально не известен механизм метастазирования опухоли. Несмотря на то, что генетический портрет как клетки первичной опухоли, так и метастатической изучены довольно хорошо, переходные формы остаются «terra incognita». Для объяснения процесса метастазирования Thiery J.P. в 2002 г. была предложена гипотеза, согласно которой клетки опухоли для диссеминации используют многоступенчатый процесс, в результате которого происходит трансформация эпителиального фенотипа опухолевых клеток в мезенхимальный [113]. Это преобразование клеток было названо «эпителиально-мезенхимальным переходом» (ЭМП). ЭМП — это патологический процесс в результате которого запускается опухолевая прогрессия, клетки опухоли получают способность к миграции, проникают сначала в прилегающую строму, а затем — в системный кровоток [113, 114, 127].

С точки зрения генетики ЭМП проявляется изменением уровня экспрессии ряда генов. При этом, одни гены гиперэкспрессируются (*SNAIL1/2*, *TWIST*, *ZEB1/2* и др.), экспрессия других, наоборот, снижается (*CDH1* и др.), клетки теряют эпителиальный фенотип.

В проведенном ранее исследовании было показано, что у больных РТК с ПК, как в первичной опухоли, так и в КУ имеет место процесс ЭМП, который характеризуется изменением экспрессионного профиля генов *ZEB1/2*, *SNAIL1/2*, *TWIST*, *VIM* и *PLS3* [1].

Считается, что механизм метастазирования при карциноматозе отличается от такового при гематогенном или лимфогенном пути метастазирования. Ведущую роль здесь отдают непосредственному попаданию опухолевых клеток с поверхности опухоли в перитонеальную жидкость с последующей имплантацией в брюшину. В некоторых ситуациях также возможно обсеменение брюшины в ходе операции [5, 22, 52, 55, 58, 88, 115]. Существует еще одна точка зрения, говорящая о том, что механизм распространения опухолевых клеток по брюшине с развитием ПК может быть гематогенным, хотя убедительных доказательств этой теоретической возможности в доступной нам литературе не встретилось. Поэтому будем рассматривать путь, связанный с имплантацией свободных опухолевых клеток (СОК), как основной, ведущий к развитию карциноматоза.

В этой связи правильное понимание строения брюшины чрезвычайно важно для представления механизма диссеминации опухолевых клеток. Брюшина покрывает все органы брюшной полости. Она состоит из париетального и висцерального листков, которые соединяясь друг с другом формируют полость. Париетальный листок покрывает стенки брюшной полости, а висцеральный — ее органы. Толщина брюшины достигает 90 мкм и варьирует в зависимости от ее локализации. Стоит сказать, что поверхность этой структуры достигает 2 м^2 , что соизмеримо с площадью кожи человека. Известно, что брюшина продуцирует перитонеальную жидкость, содержащую гликозаминогликаны и облегчающую контакт между внутренними органами. Помимо этого, она выступает в качестве барьера на пути внутрибрюшной инфекции. Также ее считают «первой линией обороны», препятствующей имплантации СОК. Разбирая строение брюшины необходимо подчеркнуть существенную особенность — ее многослойность, которая и обуславливает барьерные свойства. Направляясь от поверхности брюшины вглубь выделяют слой мезотелиальных клеток, относящихся к однослойному плоскому эпителию и лежащих на пограничной или, как ее еще называют, базальной мембране. Глубже располагаются следующие соединительно-тканые слои: поверхностные — волнистый коллагеновый и диффузная эластическая сеть, глубокие — продольная эластическая сеть и

решетчатый коллагеново-эластический слой. Помимо этого, сплетения ретикулярных волокон, выделяемые отдельно, пронизывают все соединительно-тканые слои брюшины. Такое строение брюшины объясняет существование перитонеально-плазматического барьера, который обеспечивает транспорт веществ между плазмой крови и полостью брюшины, причем крупные молекулы белков не способны проникнуть через него. Повреждение брюшины существенно снижает ее защитные свойства, что может в конечном итоге способствовать имплантации опухолевых клеток, например, во время оперативного вмешательства [105, 109, 273].

Еще одной существенной особенностью строения брюшины является наличие отверстий, которые соединяют брюшную полость с субмезотелиальным пространством, где залегает хорошо развитая сеть лимфатических сосудов [8]. Именно сюда могут попадать СОК из брюшной полости, прикрепиться с последующим развитием опухолевых узлов. Так реализуется транслимфатический путь диссеминации [98]. Стоит отметить, что наибольшее количество этих отверстий располагается на поверхности диафрагмы, тазовой брюшине, брюшине брыжейки тонкой кишки, сальнике, жировых подвесках толстой кишки, это является одной из причин более частого поражения этих структур при ПК. В меньшем количестве щелевидные отверстия обнаруживаются на висцеральной брюшине, покрывающей печень, поверхность селезенки, серозные поверхности тонкой кишки и желудка. Это объясняет, почему эти структуры реже прочих поражаются карциноматозом при перитонеальной диссеминации.

Альтернативным, а может быть параллельно существующим, называют также трансмезотелиальный путь перитонеальной диссеминации, при котором СОК фиксируются непосредственно к мезотелиоцитам при помощи рецепторов адгезии. В дальнейшем с помощью цитокинов происходит их перемещение в субмезотелиальное пространство, фиксация к базальной мембране и образование опухолевых узлов [128].

Говоря о распространении СОК в брюшной полости, необходимо отметить еще два фактора, которые способствуют образованию карциноматозных узлов с

большой частотой на поверхности диафрагмы и тазовой брюшине, чем в других местах — это экскурсия диафрагмы во время дыхания и сила тяжести, соответственно.

Таким образом, основными причинами попадания СОК в брюшную полость является опухолевая инфильтрация серозной оболочки стенки толстой кишки, случайное повреждение или ятрогенная перфорация кишечной стенки на уровне опухоли вследствие грубых манипуляций во время операции. Это приводит в действие следующие механизмы, запускающие развитие ПК [8]:

1. Попадание СОК из первичной опухоли в свободную брюшную полость;
2. Оседание эксфолиантов на поврежденную поверхность брюшины с последующей адгезией;
3. Проникновение клеток опухоли в субмезотелиальное пространство с последующим развитием карциноматоза.

1.4 Диагностика

Прогноз в отношении выживаемости для больных РТК с перитонеальным карциноматозом, подвергнутым комбинированному лечению, включающему выполнение ЦО и ГВБХТ, в большой степени зависит от распространенности опухолевого поражения. Оно оценивается с помощью перитонеального карциноматозного индекса (ПКИ, в англоязычной литературе — перитонеальный раковый индекс или PCI) и возможности осуществления максимальной циторедукции [119].

В настоящее время в мире для оценки степени распространенности ПК используется количественная система, предложенная Sugarbaker P.H. (1996). В соответствии с этой системой суммарный ПКИ брюшной полости складывается из ПКИ девяти ее областей с учетом ПКИ 4 отделов тонкой кишки (начальные и дистальные отделы тощей и подвздошной кишки, соответственно). Величина

ПКИ в каждой из областей, в зависимости от размера карциноматозных очагов, оценивается по шкале от 0 до 3 баллов (LS — lesion size) [56]:

LS₀ — опухолевые узлы (ОУ) визуально не определяются;

LS₁ — ОУ не более 0,5 см в диаметре;

LS₂ — ОУ более 0,5 см, но менее 5 см в диаметре;

LS₃ — ОУ более 5 см или имеются сливные ОУ.

Таким образом, величина суммарного ПКИ может колебаться в интервале от 0 до 39 баллов.

Наиболее информативным скрининговым методом в диагностике перитонеального карциноматоза, позволяющим не только оценить его распространенность, локализацию поражения, но и высказаться относительно наличия метастазов в паренхиматозных органах, и, в итоге, сформулировать концепцию в отношении конкретного пациента является компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением. Типичными изменениями, выявляемыми при КТ и характерными для карциноматоза, являются: локальное увеличение толщины и контрастности брюшины, наличие узелков, прожилок и облаковидных изменений в большом сальнике, рентгенологическим признаком которых может быть неравномерное контрастное усиление. Обнаружение контрастных образований по контуру брыжейки кишки на томограмме, асцит должны заставить клинициста, в первую очередь, исключить у больного карциноматоз. Чередование участков тонкой кишки с увеличенным или узким просветом на томограммах может быть грозным признаком развивающейся тонкокишечной обструкции, что характерно для поздних стадий ПК.

Чрезвычайно важным инструментом, позволяющим количественно оценить распространенность и объем поражения при ПК, является определение суммарного ПКИ в 13 областях брюшной полости на основании результатов компьютерной томографии (ПКИ-КТ). Данный метод высоко-чувствителен и специфичен у больного РТК с карциноматозом, а величина этих показателей в отношении установления диагноза ПК составляет 78,1% и 92,3%, соответственно. Решающим фактором, определяющим информативность метода, является размер

ОУ. Так, если при размере карциноматозных узлов 5 мм и более в диаметре чувствительность равна 90%, то при узлах менее 5 мм этот показатель снижается до 42,6% [73]. И это обстоятельство — основное ограничение метода в диагностике ранних стадий ПК [16].

Нельзя не сказать о том, что величина ПКИ, определенного после лапаротомии, в подавляющем большинстве случаев оказывается больше индекса, установленного на основании предоперационной КТ. По результатам китайского исследования, опубликованного Mei L.J. с соавторами в 2012 году, было установлено, что степень достоверности/пригодности между ПКИ-КТ и интраоперационным ПКИ находится в интервале 0,384-0,640 [75]. Если применить аналогию, то, как по вершущке айсберга нельзя судить об его истинных размерах, так и реальную распространенность ПК невозможно определить, опираясь лишь на результаты КТ.

В качестве вспомогательного метода визуализации в диагностике карциноматоза достаточно часто применяется магнитно-резонансная томография (МРТ). Ее использование целесообразно в спорных ситуациях, особенно когда необходимо оценить интраперитонеально расположенные очаговые образования и провести дифференциальный диагноз между ПК и послеоперационными рубцовыми изменениями. Основными моментами, ограничивающими использование МРТ в качестве основного метода диагностики ПК, в сравнении с компьютерной томографией, является меньшее пространственное разрешение, большее время, требуемое для исследования, высокая стоимость.

В ситуациях, когда необходимо принять решение о целесообразности выполнения ЦО, особенно при метакронном ПК и его рецидивах, и есть сомнения в этом диагнозе, а также необходимо исключить наличие отдаленных метастазов во всем организме, помимо рутинной КТ в качестве альтернативы или дополнительного метода диагностики возможно выполнение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), обладающей высокой чувствительностью — 94% и специфичностью — 89% [89]. Одним из препятствий, ограничивающим ее рутинное применение в клинической практике,

является дорогостоящим методом. Помимо этого, выполнение ПЭТ-КТ нецелесообразно у больных сразу после окончания СХ, так как может привести к ложноположительным результатам и не способствовать выработке единственно правильного решения, от которого зависит судьба пациента. При назначении данного метода также необходимо помнить о лучевой нагрузке, обусловленной введением пациенту радиофармпрепарата и сравнимой с дозой облучения при выполнении КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, выполняемой рутинно в подобной ситуации.

Помимо статических методов (КТ, ПЭТ-КТ) существенно реже, с целью диагностики карциноматоза, также используется динамическая визуализация, при которой ЖКТ контрастируется водорастворимым йодсодержащим контрастным препаратом. При интерпретации данных врач-рентгенолог оценивает перистальтику кишечника, а также распределение и время пассажа контраста по ЖКТ и, в первую очередь, по тонкой кишке. С помощью этой методики возможно оценить проходимость различных отделов кишечника, а также опухолевые контрактуры.

При помощи ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости и малого таза возможно поставить диагноз ПК, выявив у больного характерные изменения. Однако, данная методика не может достоверно оценить распространенность карциноматоза и помочь установить ПКИ. В то же время УЗИ является незаменимым методом определения выраженности асцита и при поиске акустического окна для выполнения лапароцентеза, особенно у больных, перенесших ранее операции на органах брюшной полости.

Чрезвычайно важно понимать, что не всегда диагноз ПК лежит на поверхности. Иногда это бывает интраоперационной находкой, а в случае с метастатическим карциноматозом наличие послеоперационных изменений может мешать правильной постановке диагноза. И вот в таких спорных ситуациях, а также когда встает вопрос о степени распространенности карциноматоза, а, следовательно, о возможности и целесообразности выполнения ЦО в полном объеме, необходимо прибегнуть к лапароскопии [56]. В сомнительных случаях во

время лапароскопии возможно получить биопсийный материал для последующего гистологического исследования, смывы с брюшины для выявления СОК. На основании анализа имеющихся данных предоперационного обследования и данных, полученных при ревизии, мультидисциплинарной командой делается выбор в пользу того или иного варианта дальнейшей тактики лечения.

В тех случаях, когда спаечный процесс в брюшной полости препятствует выполнению адекватной лапароскопической ревизии и оценить распространенность ПК, возможность осуществления полной циторедукции затруднительно, целесообразно прибегнуть к диагностической лапаротомии, которая в зависимости от полученных данных может трансформироваться в лечебную.

Безусловно, у пациентов, подвергнутых диагностической лапаротомии, существует потенциальный риск развития послеоперационных осложнений. Однако у больных, где циторедуктивное вмешательство не показано, риск осложнений мал и существенно не влияет на сроки начала проведения системной химиотерапии. Необходимо помнить, что в спорных ситуациях именно лапаротомию надо расценивать, как последнее диагностическое мероприятие при выборе способа лечения [85].

1.5 Циторедуктивная операция — составляющий элемент программы лечения перитонеального карциноматоза

Первые попытки выполнить циторедуктивные вмешательства были осуществлены еще в 30-е годы прошлого века. Это были хирургические вмешательства по поводу диссеминированного рака яичников¹. Спустя несколько десятилетий Spratt J.S. (1980) опубликовал сообщение о первом успешном выполнении обширной циторедукции в сочетании с ГВБХТ с использованием

¹ Цит. по Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study // Gynecol Oncol. 1990. № 38. P. 203-209.

препарата тиотеп у больной с вторичной псевдомиксомой брюшины от цистаденомы поджелудочной железы [100]. Причем внутрибрюшная химиотерапия у пациента была проведена дважды: интраоперационно и через 8 дней после вмешательства.

Тем не менее, возникновение нового подхода к лечению диссеминированного рака связывают не с именем Spratt J.S., а другого американского ученого. Так, в конце 80-х годов прошлого века Sugarbaker P.H. впервые в мире концептуально охарактеризовал перитонеальный карциноматоз, как манифестацию неопластического процесса локорегионарной природы [108].

Принятие этой концепции повлекло за собой рождение нового циторедуктивного подхода при лечении данного состояния, заключающегося в максимально возможном удалении пораженной карциноматозными узлами брюшины. Стремление к выполнению полной циторедукции — основной принцип циторедуктивной хирургии (ЦХ). Нередко, удаление брюшины подразумевает выполнение резекции или экстирпации других органов или структур, вовлеченных в опухолевый процесс. Впервые данная технология наиболее четко была сформулирована Sugarbaker P.H. (1995) и состояла из шести типов хирургических вмешательств (Peritonectomy procedures) в зависимости от локализации опухолевого поражения [104]:

1. Удаление тазовой брюшины, с/без выполнением экстирпации матки с придатками, с/без резекцией прямой кишки по Гартману или выполнение низкой передней резекции прямой кишки;
2. Оментэктомия с/без удалением селезенки;
3. Удаление брюшины с левого купола диафрагмы;
4. Удаление брюшины с правого купола диафрагмы и Глиссоновой капсулы печени;
5. Удаление малого сальника с/без холецистэктомией;
6. Различные варианты резекций органов брюшной полости.

Решение о целесообразности полного или частичного выполнения всех 6 этапов должно приниматься индивидуально в каждом случае в зависимости от

распространенности и выраженности перитонеального карциноматоза [104, 105, 128].

В настоящее время оценка степени полноты циторедукции, достигнутой в ходе операции, производится при помощи шкалы Sugarbaker P.H. (шкала полноты циторедукции, Completeness of Cytoreduction Score/CCS). Степень циторедукции СС-0 свидетельствует об отсутствии видимой опухолевой ткани в брюшной полости по завершении операции, степень СС-1 — остаточные опухолевые узелки менее или равны 2,5 мм в диаметре. Степень СС-2 — размер узлов резидуальной опухоли находится в интервале от 2,5 мм до 2,5 см в диаметре. Наличие ОУ более 2,5 см в диаметре соответствует СС-3 степени циторедукции [56].

Для прогноза выживаемости больных раком толстой кишки с ПК большое значение имеет оценка степени полноты циторедукции, выполненной в ходе оперативного вмешательства. Так, по данным японского исследования медиана общей выживаемости (ОВ) и пятилетняя выживаемость больных, в ходе операции у которых была достигнута полная циторедукция, оказалась больше, чем при неполной — 25,9 мес. и 20% и 8,9 мес. и 9,9%, соответственно. Различия в показателях были статистически значимы ($p < 0,001$) [58].

С другой стороны, ГВБХТ не улучшает показатели общей выживаемости у больных при оставлении в брюшной полости опухолевых узлов более 2,5 мм в диаметре, что соответствует СС-2/СС-3 степени циторедукции. Так, в другом японском исследовании Kobayashi H. (2010), двухлетняя общая выживаемость больных при неполной циторедукции оказалась равна 27%, по сравнению с 65% у пациентов с тотальным удалением опухолевой ткани из брюшной полости. Различия в показателях выживаемости были статистически значимы ($p = 0,004$) [68].

Идея создания высокой локальной концентрации противоопухолевого средства непосредственно в точке приложения, опухолевом узле, лежит в основе применения внутрибрюшной химиотерапии при перитонеальном карциноматозе. Достижение максимального местного эффекта при минимальных системных последствиях — основное преимущество интраперитонеальной химиотерапии

перед системной. Экспериментальным путем было установлено, что максимальная глубина проникновения химиопрепарата при ГВБХТ не превышает 3 мм [124]. Именно этот факт объясняет почему оставление в брюшной полости карциноматозных узлов $\leq 2,5$ мм, по разным причинам, считается допустимым, и с точки зрения объема циторедукции классифицируется по шкале Sugarbaker, как полный (CC-1). В подобной ситуации ожидается реализация цитотоксического эффекта химиопрепарата на ОУ при ГВБХТ [86]. В то же время надо четко понимать, что максимальные показатели выживаемости может обеспечить только CC-0 циторедукция [17, 117].

Таким образом, окончательное решение о целесообразности выполнения ЦО у больных с ПК должно приниматься после выполнения ревизии брюшной полости после выполнения широкой лапаротомии и оценки возможности осуществления полной циторедукции.

Так, в исследовании Rodt A.P. (2013) было продемонстрировано, что отказ от выполнения полной циторедукции из-за значительной распространенности карциноматоза и ограничение вследствие этого объема операции до паллиативной резекции, не привели к увеличению числа послеоперационных осложнений и летальности, составивших 9,4% и 0, соответственно, а также не ухудшило общую выживаемость. Медиана этого показателя была равна 12,7 мес. Таким образом, в ситуациях, когда решение о выполнении ЦО спорно, необходимо прибегнуть к лапаротомии, как к последнему и самому информативному диагностическому мероприятию [85].

В подавляющем большинстве случаев, когда имеется значительное вовлечение в опухолевый процесс тонкой кишки (на протяжении или в нескольких местах), трубчатых структур в области ворот печени, корня брыжейки тонкой кишки, массивного поражения забрюшинных лимфоузлов циторедуктивная операция не имеет смысла, поскольку добиться полной циторедукции весьма проблематично. При этом существенно возрастает риск развития послеоперационных осложнений, которые могут сделать невозможным проведение СХ в дальнейшем. Проведение же ГВБХТ в подобных ситуациях с

паллиативной целью позволит контролировать такие симптомы болезни, как напряженный асцит, а также может использоваться с целью профилактики развития опухолевой обструкции тонкой кишки без существенного влияния на показатели выживаемости [46].

Наряду с определением целесообразности и объема циторедукции чрезвычайно важен вопрос о том, как завершить операцию? В 2015 году группой канадских исследователей были сформулированы и опубликованы в качестве руководства практические рекомендации при лечении ПК у больных РТК. С высокой степенью доказательности, опираясь на результаты проведенных ранее исследований, авторами было рекомендовано соблюдение следующих принципов при выполнении циторедуктивных вмешательств. Восстановление непрерывности кишечника до или после осуществления ГВБХТ остается на усмотрение хирурга, поскольку не влияет на частоту несостоятельности анастомоза, равно как и выбор способа его формирования: ручной или аппаратный. Выведение кишечной стомы, напротив, рекомендуется производить после химиотерапии. Превентивная стома является обязательной при наличии у больного анастомоза в левой половине ободочной кишки с высоким риском несостоятельности или после низкой передней резекции с колоректальным анастомозом. Также рекомендуется выполнение гастрэктомии в случае деваскуляризации желудка при стремлении достичь СС-0 при выполнении ЦО [23].

1.6 Внутрибрюшная химиотерапия

Проведение интраперитонеальной химиотерапии после хирургического удаления визуально определяемых опухолевых узлов направлено, прежде всего, на уничтожение микроскопических проявлений опухоли в виде свободных опухолевых клеток, которые неизбежно присутствуют в брюшной полости после хирургического вмешательства, и, в дальнейшем, могут быть причиной возврата ПК [49, 106, 108]. При этом, если точками приложения «хирургии» были макро-, то внутрибрюшной химиотерапии — микропроявления злокачественной опухоли.

У метода системной химиотерапии (СХ) есть существенное ограничение при воздействии на интраперитонеально расположенные очаги ПК, а, именно, расположение карциноматозных депозитов в бессосудистых спайках, неизбежно образующихся после хирургического вмешательства, препятствует реализации противоопухолевого эффекта препарата [43]. В данном случае неэффективность СХ обусловлена наличием непреодолимого для высокомолекулярного химиопрепарата перитонеально-плазматического барьера. При этом уровень концентрации препарата в плазме крови не играет существенной роли.

Идеальный для проведения внутрибрюшной химиотерапии препарат должен оказывать прямое цитотоксическое действие на опухоль и обладать доказанной эффективностью в отношении конкретной опухоли, медленно всасываться из брюшной полости, иметь быстрый почечный клиренс и метаболизироваться в печени до нетоксичных соединений. Антиметаболиты для ГВБХТ не подходят, поскольку продолжительность лечебного воздействия на опухоль в данном случае крайне мала. Химиопрепараты, для реализации эффекта которых необходим переход в активную форму при системном метаболизме, для внутрибрюшного введения также быть использованы не могут. Не менее важна при реализации противоопухолевого эффекта невысокая системная токсичность, обусловленная минимальной резорбцией высокомолекулярных препаратов из брюшной полости в плазму крови [105, 125, 126].

В противоположность системной, внутрибрюшная химиотерапия препаратами митомицин С или оксалиплатин с молекулярной массой 334 Да и 397 Да, соответственно, обеспечивает необходимую для реализации цитостатического эффекта концентрацию химиопрепарата непосредственно у карциноматозного узла [14, 56, 90, 112, 128]. Ведь именно эти два препарата наиболее часто используются при проведении внутрибрюшной химиотерапии при лечении карциноматоза у больных РТК. В отличие от митомицина, у оксалиплатина площадь под кривой концентрация/время меньше, что означает более быстрое его проникновение в опухолевую ткань. Следовательно, время нахождения в брюшной полости, необходимое для реализации цитотоксического эффекта —

меньше. Так, Elias D. (2002) рекомендует не превышать время сеанса ГВБХТ в 30 минут [26].

Создание адекватной концентрации химиопрепарата в точке приложения — основная проблема СХ, в то время как внутрибрюшная химиотерапия обеспечивает максимально эффективное для реализации противоопухолевого эффекта соотношение концентрации митомицина С и оксалиплатина в перитонеальной жидкости к плазме крови — 75:1 и 25:1, соответственно [14, 56, 90, 112, 128]. Высокая локальная концентрация химиопрепарата непосредственно у опухолевого очага отчасти позволяет решить проблему резистентности СХ, а также существенно снизить токсичность за счет минимального его попадания в системный кровоток.

Митомицин С является препаратом выбора как при выполнении ГВБХТ, так и при нормотермической РПВХТ [93]. При этом его дозировка может колебаться от 10 мг/м² поверхности тела в комбинации с другими химиопрепаратами до 35 мг/м² при монотерапии [3, 15]. В настоящее время для разведения химиопрепарата с целью создания терапевтической формы широко используют 1,5% раствор декстрозы, либо, реже — физиологический раствор или 5% раствор декстрозы.

Реже, чем митомицин для внутрибрюшной химиотерапии при лечении ПК у больных РТК используют оксалиплатин, относящийся к третьему поколению препаратов платины и широко используемый для внутривенного введения. Экспериментальное изучение фармакокинетики препарата показало его высокое накопление в опухолевой ткани и брюшине — 339 и 392 нг/мл, соответственно, по сравнению с мышечной тканью — 19 нг/мл [26]. Результаты одного небольшого ретроспективного исследования, в котором была оценена частота развития послеоперационных осложнений после ЦО и ГВБХТ с использованием разных препаратов, свидетельствуют не в пользу оксалиплатина. Так, в группе оксалиплатина этот показатель оказался статистически значимо выше, чем в группе, где применялся митомицин С — 62,8% и 15,3%, соответственно ($p < 0,05$) [91].

Показатели, характеризующие выживаемость пациентов после комбинированного лечения ПК — единственное абсолютно объективное средство оценки эффективности терапии. Так, при использовании митомицина С в качестве моноагента при химиотерапевтической перфузии брюшной полости после ЦО с СС-0 степенью циторедукции медиана общей выживаемости (ОВ) и 5-летняя выживаемость в исследовании Glehen O. (2004) оказалась равна 32,9 мес. и 43%, а в публикации Verwaal V.J. (2005) — 42,9 мес. и 55%, соответственно [47, 112]. В двух других исследованиях цисплатин был добавлен в интраабдоминальный перфузат с митомицином С. Используя этот химиотерапевтический режим, Kianmanesh R. с соавт. (2007) опубликовали обнадеживающие результаты с медианой выживаемости 38,4 мес. у пациентов с СС-0 циторедукцией, а также включая тех, размер резидуальных ОУ на брюшине у которых не превышал 5 мм [63]. Стоит отметить, что в исследовании Pilati et al. медиана выживаемости была всего 18 мес., а максимальный размер оставшихся после циторедукции ОУ был не более 3 мм [82]. Показатели выживаемости в этих исследованиях можно сравнить с аналогичными при использовании митомицина, но частота развившихся послеоперационных осложнений была высока — 31% в первом и 35% во втором исследовании.

Использование оксалиплатина при ГВБХТ в сочетании с внутривенной инфузией 5-фторурацила пропагандируется Elias D. (2006, 2009). При этом медиана ОВ достигала 62,7 мес. у больных с полной циторедукцией при условии выполнения повторных операций при резектабельных метастазах и рецидивах ПК. Однако показатель пятилетней выживаемости был 51%, что оказалось сравнимо с результатами, полученными при проведении ГВБХТ с митомицином в монорежиме [24, 28]. Приведенные данные лишь иллюстрируют общие тенденции при использовании различных препаратов при ГВБХТ, но не могут реально объективно представить положение вещей, поскольку на данном этапе становления и развития технологий комбинированного лечения ПК рандомизированных многоцентровых исследований с высокой степенью доказательности не проводилось.

Необходимо отдельно остановиться на роли гипертермии в реализации противоопухолевого эффекта. Стоит сказать, что исследования, посвященные влиянию гипертермии на гибель опухолевых клеток, были проведены еще в середине 90-х годов. Было установлено, что раковые клетки (*in vitro*), начиная погибать при 42^oC, полностью разрушаются при 45^oC [9, 102].

Температура выше 42^oC играет существенную роль при проведении ГВБХТ. Она способствует повышению лечебного эффекта химиотерапевтического агента, вызывая токсический шок в опухолевых клетках [76, 98, 103]. Стоит отметить, что степень повреждения опухолевых клеток уменьшается от поверхностных слоев ОУ к более глубоким [68].

Следует выделить следующие механизмы гибели опухолевых клеток, запускаемых гипертермией:

1. Повышение проницаемости мембраны клеток стенки сосудов улучшает проникновение химиопрепарата в опухолевую ткань. Нарушается транспорт ионов кальция, натрия, магния и калия, активируется свободно-радикальное окисление. Увеличение концентрации ионов кальция вне клетки ускоряет активность кальмодулин-зависимых протеинкиназ, образование инозитолтрифосфата и другие реакции.

2. Разрушение цитоскелета опухолевых клеток приводит к увеличению пор опухоли, нарушениям веретена деления, дезорганизации centrosом, денатурации белков. Указанные процессы приводят к отрыву опухолевых клеток друг от друга и, в конечном итоге, к апоптозу.

3. Нарушается репарация белка, угнетается синтез белков, разрываются двойные спирали ДНК вследствие денатурации белков, нивелирующих температурные повреждения (ДНК-полимераза).

4. Гипертермия вызывает повышенный синтез белков теплового шока, которые в нормальных клетках защищают важные белки. Повышение концентрации этих белков в опухоли приводит к активации иммунной системы макроорганизма и реализации противоопухолевого иммунитета [3, 96].

Степень реализации гипертермического эффекта зависит от фазы клеточного цикла опухолевой клетки. Известно, что в S- и M-фазе клетки гибнут медленно, в то время как в G1-фазе гибель наступает быстро [60].

В то же время, в ходе экспериментальных работ было показано, что воздействие температуры в 44⁰C на здоровые клетки в течение одного часа не приводит к необратимым для них последствиям [131].

Таким образом, говоря о гипертермической внутрибрюшной химиотерапии мы подразумеваем наличие двух действующих начал, обуславливающих цитотоксический эффект: первое — температура и длительность нагрева, второе — противоопухолевый препарат [59, 116].

О значительной эффективности интраперитонеальной химиотерапии свидетельствуют результаты многих исследований. В частности, в 2010 году Franko J. с соавторами опубликовал результаты ретроспективного исследования. Основным выводом этой работы было то, что медиана общей выживаемости больных ПК, которые подвергались циторедуктивной хирургии и интраперитонеальной химиотерапии, была в 2 раза выше, чем после системной полихимиотерапии с бевацизумабом и составила — 34,7 и 16,8 месяцев, соответственно ($p < 0,001$) [42].

Столь существенное улучшение показателей выживаемости, связанное в случае карциноматоза с повышенной агрессивностью циторедуктивного подхода в сочетании с ГВБХТ, ассоциировано с высоким уровнем послеоперационных осложнений. В 2015 году Halkia E. опубликовал результаты системного анализа двадцати пяти исследований, посвященных лечению различных вариантов ПК. В него были включены работы, опубликованные с 2006 по 2014 год, и включавшие от 8 до 1290 пациентов. Было установлено, что частота развития периоперационных осложнений была в интервале от 0 до 62%, а летальность достигала 10%. Авторы делают вывод о том, что подобная частота осложнений и летальность сопоставима с обширными мультивисцеральными операциями на органах брюшной полости [54]. Существенное влияние на показатели частоты послеоперационных осложнений имеет исходное состояние больного, а также

опыт хирургической команды. Данный постулат, как нельзя лучше иллюстрирует результаты исследования Moran B.J. (2006), говорящие сами за себя. В нем анализ результатов ЦО с ГВБХТ по поводу ПК был проведен в трех последовательно набранных группах по 33 пациента в каждой. Частота послеоперационных осложнений в первой, второй и третьей группах существенно снижалась по мере накопления опыта выполнения циторедуктивных операций — 9(27%), 2(6%) и 0(0%), соответственно. Аналогичная тенденция отмечена и в отношении показателя летальности в 1-ой, 2-ой и 3-ей группе — 6(18%), 1(3%) и 1(3%), соответственно [77]. Схожие данные в отношении снижения частоты развития послеоперационных осложнений по мере накопления личного опыта выполнения ЦО получены Smeenk R.M. (2007): отмечено снижение этого показателя с 71,2% до 34,1% ($p < 0,001$). Кроме того, было показано, что приобретение опыта приводит к увеличению частоты операций с полной циторедукцией с 35,6% до 65,1% ($p = 0,012$) и снижению послеоперационного койко-дня с 24 до 17. По данным этого исследования, рубежом выхода на плато оказалось количество в 130 выполненных вмешательств [95].

Чаще всего циторедуктивным операциям с внутрибрюшной химиотерапией сопутствуют следующие осложнения: внутрибрюшные абсцессы и нагноения послеоперационной раны, кишечная непроходимость. Перфорации кишечника в дальнейшем чаще всего трансформируются в кишечные свищи. Удаление ОУ в подпеченочном пространстве может осложниться травмой внепеченочных желчных протоков с последующим длительным желчеистечением, развитием панкреатита. Нередко развиваются также нехирургические осложнения, такие как пневмония, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии [71, 129, 101, 130]. Hadi R. (2006) факторами, статистически значимо повышающими частоту послеоперационных осложнений, называет продолжительность оперативного вмешательства и интраоперационную кровопотерю [53]. При этом надо понимать, что оба этих фактора косвенно свидетельствуют о существенном распространении опухолевого процесса, о большом объеме ЦО и трудностях, с которыми столкнулся хирург во время

вмешательства. Самыми частыми причинами послеоперационной летальности после циторедуктивных вмешательств и ГВБХТ в рамках комбинированного лечения карциноматоза называют перфорацию кишечника с развитием наружных свищей, угнетение функции костного мозга с развитием нейтропении и тромбоцитопении, дыхательную недостаточность, стафилококковую инфекцию и тромбоэмболию легочной артерии [101].

Повышение температуры во время проведения гипертермической внутрибрюшной химиотерапии, а также использование двух и более химиопрепаратов, с теоретической точки зрения может быть фактором, увеличивающим частоту послеоперационных осложнений после ЦО по поводу карциноматоза. В 2007 году Elias D. опубликовал статью, где были приведены результаты исследования, в котором у 106 пациентов с ПК после выполнения ЦО с полной циторедукцией проводилась ГВБХТ при температуре 43⁰С с применением двух препаратов: оксалиплатина и иринотекана. При этом, частота осложнений и летальность оказалась равна 66% и 4%, соответственно. Самым частым внутрибрюшным осложнением были кишечные свищи, сформировавшиеся в 24% наблюдений, а внебрюшинным — легочная инфекция, развившаяся у 16% пациентов. Миелосупрессия, потребовавшая назначения консервативной терапии, включающей стимуляторы лейкопоза, была зарегистрирована у 11% оперированных больных. Причем развитие нейтропении четко коррелировало с легочной инфекцией ($p=0,007$). В завершении исследования авторами был проведен анализ причин возникновения осложнений, который показал наличие прямой корреляционной зависимости частоты развития экстраабдоминальных осложнений и величины ПКИ ($p=0,0008$), числа резецированных органов ($p=0,01$), продолжительности операции ($p=0,0001$) и объема интраоперационной кровопотери ($p=0,0001$). Выявленные корреляции оказались в высокой степени статистически значимыми [27].

В 2003 году Flessner M., проведя экспериментальное исследование на крысах, ответил на вопрос: «Оказывает ли влияние перитонэктомия на фармакокинетику высокомолекулярного химиопрепарата (шестиатомный спирт

маннитол) при ГВБХТ?». В исследовании было продемонстрировано, что удаление даже больших площадей брюшины не изменяет фармакокинетические свойства препарата [41].

Однако, несколько позже, в 2011 году, Speeten K. и соавт. опубликовали результаты исследования, посвященного изучению фармакодинамики митомицина С при проведении ГВБХТ. Работа была выполнена в институте рака, в Вашингтоне, где в исследование были включены 145 больных РТК с карциноматозом после выполнения циторедуктивных операций. При проведении гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии было установлено, что к ее окончанию (90-я минута) концентрация митомицина в брюшной полости была в 27 раз больше, чем в плазме крови. Было также показано, что значительное по объему удаление париетальной брюшины с ОУ статистически значимо повышает проникновение химиопрепарата в плазму из брюшной полости ($p=0,05$). В то же время, резекции нескольких органов в ходе ЦО, не сопровождавшиеся существенной редукцией площади висцеральной брюшины, достоверно снижали поступление митомицина из брюшной полости в плазму ($p=0,0001$) [97]. Таким образом, локализация карциноматозных узлов, указывающая на необходимость выполнения обширной париетальной перитонэктомии, может трансформироваться в большую частоту послеоперационных осложнений, повысив вероятность наступления гематотоксичности.

Теоретически следует предположить, что максимально противоопухолевые свойства химиопрепарата при ГВБХТ реализуются сразу после завершения циторедуктивного этапа операции до начала процесса формирования внутрибрюшинных спаек, когда происходит выпадение нитей фибрина и захват ими опухолевых клеток с образованием неперфузируемых замкнутых пространств в брюшной полости.

Однако проведение ранней послеоперационной внутрибрюшной химиотерапии (РПВХТ), еще одного варианта интраперитонеальной химиотерапии, допустимо и имеет своих сторонников. Классически РПВХТ

начинается сразу после удаления опухоли и заключается в проведении перитонеального диализа путем введения в полость брюшины раствора митомицина С на 23 часа. Один час из суток остается на пассивный отток диализата, ранее введенного в брюшную полость. Далее ежедневно, начиная со 2 послеоперационного по 5 день, осуществляется замена раствора химиопрепарата при помощи дренажей, установленных во время операции [37].

Существенным отличием РПВХТ от интраоперационной ГВБХТ является также то, что она проводится при более низкой температуре, являясь по своей сути нормотермической.

Существуют два способа проведения интраоперационной гипертермической внутрибрюшной химиотерапии: открытый и закрытый. Оба метода подразумевают введение в полость брюшины раствора химиопрепарата, нагретого до температуры 42-43⁰С.

В 1995 году Sugarbaker Р.Н. был описан открытый метод ГВБХТ, названный «Колизей», при котором края лапаротомной раны вывешиваются при помощи специальной конструкции, тем самым создавая резервуар из открытой брюшной полости, отлогие места которой дренируются парами дренажей. Основной особенностью этого метода ГВБХТ является то, что химиотерапия проводится хирургом при открытом животе, температуре от 41⁰С и выше, предпочтительнее достижение температуры на входе в 42-43⁰С [104]. Решение о том, когда целесообразнее сформировать межкишечный анастомоз, до сеанса химиотерапии или после, принимает хирург, сообразуясь с конкретными обстоятельствами [23].

Еще один режим ГВБХТ, при котором после ЦО брюшная полость ушивается наглухо, а химиотерапия горячим раствором противоопухолевого препарата проводится через установленные дренажи, называют закрытым. Основным преимуществом этой техники называют отсутствие потерь тепла во время процедуры.

Два описанных метода проведения внутрибрюшной химиотерапии подразумевают использование больших объемов диализата химиопрепарата, нагретого до 42-43⁰С. Время сеанса ГВБХТ зависит от типа

химиотерапевтического агента и составляет 30 мин. для оксалиплатина и 90 мин. для митомицина С.

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

Таким образом, открытая брюшная полость при ГВБХТ подразумевает возможность лучшего контроля за распределением раствора химиопрепарата. В то же время более безопасным с точки зрения минимизации контакта с химиопрепаратом и его парами считается закрытый способ. При использовании открытого метода рекомендуется использование специальных респираторов.

Оценку вклада ГВБХТ в комплексное лечение ПК в отдельности от хирургической составляющей затруднительно, поскольку и циторедуктивная операция и внутрибрюшная химиотерапия проводятся совместно. Исследований с высокой степенью доказательности, посвященных этому вопросу, никто не выполнял.

В то же время, специалистам, занимающимся лечением ПК при РТК, хорошо известны два рандомизированных исследования, в которых планировалось сравнить эффективность различных подходов при лечении пациентов с карциноматозом. Стоит отметить, что только одно из исследований было завершено представлением отдаленных результатов [25, 120]. В 2003 году Verwaal V.J. опубликовал первые результаты голландского рандомизированного исследования, основной целью которого было определить значимость ГВБХТ в комбинированном лечении больных РТК с ПК. Исследование стартовало в 1988 году. И к 2001 году в него было включено 105 пациентов с РТК и карциноматозом. В основную группу был рандомизирован 51 пациент, у которых циторедуктивная операция выполнялась без внутрибрюшной химиотерапии. У 54 больных, включенных во вторую группу после ЦО выполнялась ГВБХТ. Пациенты обеих групп в послеоперационном периоде получали системную химиотерапию фторурацилом с лейковорином. Анализ результатов показал, что

медиана выживаемости в группе с внутрибрюшной химиотерапией была равна 22,3 мес. против 12,6 мес. в группе без нее ($p=0,03$) [120].

В 2008 году тем же коллективом авторов были обнародованы данные о 8-летней выживаемости этих пациентов. Так, медиана безрецидивной выживаемости (БВ) в первой и второй группе была равна 7,7 и 12,6 мес., соответственно ($p=0,02$). Стоит особенно отметить тот факт, что пятилетняя ОВ была зарегистрирована у 45% пациентов группы с внутрибрюшной химиотерапией и только в тех наблюдениях, где была осуществлена полная циторедукция. В то время, как в группе без интраабдоминальной химиотерапии ни один больной не пережил пятилетний рубеж [118].

В незавершенном рандомизированном исследовании, проводимом во Франции, планировалось сравнить выживаемость в двух группах больных после ЦО по поводу РТК и ПК. Причем в первой группе после ЦО выполнялась РПВБХТ с последующей СХ, а в другой — циторедуктивное вмешательство без внутрибрюшной химиотерапии и системная химиотерапия. Из-за неудовлетворенности пациентов критериями включения удалось набрать только 35 из 90 запланированных больных, исследование было прекращено досрочно. Сравнительные данные о выживаемости получить не удалось [34].

В последние годы значительно возросло число сообщений, посвященных различным аспектам проведения, эффективности внутрибрюшной химиотерапии. Не может остаться без внимания публикация результатов многоцентрового рандомизированного исследования, выполненного во Франции и посвященного определению роли ГВБХТ в комплексном лечении больных РТК с ПК. За период в 6 лет, с 2008 по 2014 год, в исследование было включено 265 больных, проходивших лечение РТК с ПК в 17 медицинских центрах. В первую группу рандомизированы 133 пациента, которым после ЦО выполнялась ГВБХТ с оксалиплатином, а во вторую — 132 больных, перенесших только ЦО. Пациенты обеих групп проходили СХ. Группы были однородны по возрастным и половым характеристикам, степени распространенности карциноматоза и др. Анализ непосредственных результатов лечения показал, что послеоперационная 30-

дневная летальность в группах не отличалась, составив 1,5%, равно как не было различий в частоте послеоперационных осложнений. В то же время, частота послеоперационных осложнений за 60-дневный период была статистически значимо больше в группе с ГВБХТ, чем без нее — 24,1% и 13,6%, соответственно ($p=0,03$). Анализ отдаленных результатов не выявил статистически значимых различий в медиане ОВ в первой и второй группе: 41,2 мес. (95%, ДИ: 35,1-49,7) и 41,7 мес. (95%, ДИ: 36,2-52,8), соответственно, (ОР=1,00; 95%, ДИ: 0,73-1,37) ($p=0,995$). Не было различий и в показателях безрецидивной выживаемости. Так, БВ в группе с химиотерапией была 13,1 мес. (95%, ДИ: 12,1-15,7), а в группе без нее — 11,1 мес. (95%, ДИ: 9-12,7), (ОР=0,9; 95%, ДИ: 0,69-1,90) ($p=0,486$). Лишь показатели однолетней безрецидивной выживаемости были лучше в группе с ГВБХТ- 59% против 46,1% в группе без внутрибрюшной химиотерапии. Получив такие результаты, авторы сделали вывод, что циторедуктивная хирургия в лечении ПК у больных РТК демонстрирует удовлетворительные показатели выживаемости, а добавление ГВБХТ с оксалиплатином не улучшает общую выживаемость пациентов [84]. Результаты проведенного исследования заставляют усомниться в лечебной возможности ГВБХТ, по крайней мере, с использованием оксалиплатина. Однако для вынесения окончательного заключения, необходимо дождаться завершения исследования, получить данные о показателях 3-х и 5-летней выживаемости. Помочь в разрешении сомнений мог бы аудит с участием как можно большего числа клиник по всему миру, занимающихся лечением ПК. Таким образом, в настоящее время концепция комплексного подхода в лечении ПК у больных РТК остается без изменений, тем более, что подобная стратегия все чаще применяется в клиниках США, Канады и ряда стран Европы.

Еще одним перспективным направлением интраперитонеальной химиотерапии, показавшим свою эффективность у больных раком желудка, яичников с ПК является метод аэрозольной внутрибрюшной химиотерапии (АВБХТ). Суть методики заключается в обработке пораженной ОУ брюшины раствором химиопрепарата под давлением. Она применима в ситуации, когда решением мультидисциплинарной комиссии выполнение циторедуктивной

операции признано нецелесообразным в силу распространенности карциноматозного поражения и невозможности выполнения полной циторедукции. Введение препарата под давлением повышает глубину его проникновения в опухолевую ткань, и не требует использования эффекта гипертермии. Для достижения лечебного эффекта необходимо меньшее количество химиопрепарата [70, 111].

Являясь по своей сути паллиативным видом лечения, АВБХТ позволяет замедлить прогрессию заболевания, отсрочить появление нежелательных симптомов, таких как тонкокишечная непроходимость, асцит. Данная методика с успехом была применена в экспериментальной работе Demtroder С. (2016) у больных с рецидивом карциноматоза и метастатическим ПК, ранее оперированных по поводу РТК. Регрессия опухоли разной степени выраженности была отмечена у 12(71%) из 17 пациентов, подвергнутых АВБХТ [20]. Существенным преимуществом методики является возможность проведения лечебной процедуры при помощи специального устройства через троакары. Так, аэрозольная внутрибрюшная химиотерапия не требует выполнения лапаротомии, и может быть произведена сразу после лапароскопической ревизии органов брюшной полости и отказе от ЦО. Отсутствие интраоперационной травмы минимизирует риск развития спаечного процесса в брюшной полости, являющегося главным ограничением к использованию метода и делает возможным повторение процедуры при необходимости. По мере разработки метода АВБХТ оказалось, что в ряде случаев пациенты из нерезектабельной группы переводились в потенциально резектабельную [111].

1.7 Результаты лечения перитонеального карциноматоза

В 2010 году Elias D. представил результаты ретроспективного анализа лечения ПК с применением комплексного подхода у 523 больных раком толстой кишки за период с 1990 по 2007 год в 23 медицинских центрах Франции. Циторедукции в степени СС-0 удалось достичь в 84% наблюдений. Всем больным после ЦО выполнялась внутрибрюшная химиотерапия, причем 86% пациентов

получили ГВБХТ, а 16% — РПВБХТ. В 9 наблюдениях были проведены два вида внутрибрюшной химиотерапии. Частота послеоперационных осложнений 3 и 4 степени оказалась равна 31%, летальность — 3%. При медиане наблюдения в 45 (23; 79) мес., одно-, трех- и пятилетняя ОВ была 81%, 41%, и 27%, соответственно. Показатели БВ оказались несколько ниже, составив 47%, 15%, и 10%, соответственно. Медиана выживаемости пациентов была равной 30,1 мес. Выполненный мультивариантный анализ показал прямую корреляцию между выживаемостью пациентов и следующими факторами. Так, на ОВ статистически значимо оказывали влияние величина ПКИ (HR=1,052; p=0,001) полнота циторедукции (HR=0,446; p=0,05), опыт выполнения подобных операций (HR=2,389; p=0,0003), (HR=1,390; p=0,03) и адъювантная химиотерапия (HR=0,682; p=0,009) [30].

Стоит ли оперировать больных с любыми значениями ПКИ? На этот вопрос постарались ответить Goere D. и соавт. (2015), которые сравнили ОВ больных РТК с ПК после ЦО и ГВБХТ с последующей СХ (n=139) и ОВ больных, получавших только СХ (n=41). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, характеристикам первичной опухоли, до — и послеоперационной СХ. Средний ПКИ был больше в группе паллиативного лечения — 23 против 7. Трехлетняя ОВ в группе оперированных больных была выше, чем в паллиативной — 52% и 7%, соответственно. А вот сравнение выживаемости для всех значений ПКИ, показало, что ОВ незначительно отличается между двумя группами при значении индекса выше 17 (HR=0,64; 0,38–1,09) [48]. А построение линейной модели позволило сделать вывод, о том, что выполнение ЦО показано при значениях ПКИ менее 12, не улучшает ОВ, если оно превышает 17. В интервале от 12 до 17, авторы рекомендуют при выборе тактики лечения принимать во внимание другие факторы помимо индекса карциноматоза: наличие внебрюшинных метастазов, общее состояние больного и др [39]. Однако, есть одно существенное ограничение, не позволяющее ориентироваться только на цифры: ПКИ у больных рассчитывался в конце операции, в то время известно, что ПКИ, рассчитанный в начале вмешательства может быть на 2 балла ниже [36].

Mulsow J. и соавт. (2011), проведя анализ результатов проспективного исследования, в которое были включены 125 больных РТК с синхронным карциноматозом, установили, что полная циторедукция обеспечивает медиану выживаемости оперированных больных в 3 раза большую, чем неполная — 25 месяцев против 8. Кроме того было продемонстрировано, что при изолированном ПК частота полной циторедукции в этом исследовании составила 60% [78]. Именно поэтому считается, что выживаемость пациентов с карциноматозом при раке толстой кишки главным образом зависит от распространенности ПК, которая наряду с опытом выполнения ЦО и определяет возможность выполнения максимального объема циторедукции.

Еще одна группа факторов, чрезвычайно важная с прогностической точки зрения — гистологическая структура опухоли со степенью ее дифференцировки [80]. Pelz J.O. с соавт. (2010) предложили для прогнозирования исходов лечения ПК у больных раком толстой кишки оригинальную ретроспективную шкалу оценки тяжести перитонеального карциноматоза (Retrospective Peritoneal Surface Disease Severity Score — PSDSS). Для каждого конкретного больного на основании выраженности клинических симптомов заболевания, величины ПКИ, гистологического типа первичной опухоли, наличия метастазов в региональных лимфатических узлах возможно подсчитать интегральный балл и отнести пациента в соответствующую группу PSDSS. Так, 167 больных, оперированных в период с 1987 по 2006 год и получавших химиотерапию фторурацилом, лейковорином, оксалиплатином и иринотеканом, были разбиты на 4 группы, в зависимости от выраженности сформированных критериев и количества набранных баллов. Анализ выживаемости, проведенный в этих группах, установил, что у больных с низкодифференцированной аденокарциномой и перстневидно-клеточным раком, метастазами в лимфоузлах показатели общей выживаемости были статистически значимо хуже. Неблагоприятными факторами прогноза оказались также хирургические вмешательства в анамнезе, длительный интервал между установлением диагноза и операцией и наличие синхронных с ПК отдаленных метастазов [80].

В 2014 году Американская ассоциация по изучению карциноматоза опубликовала результаты многоцентрового исследования, в котором шкала PSDSS была применена для анализа выживаемости у 884 пациентов, получавших лечение по поводу ПК при раке толстой кишки. Причем 275 пациентов прошли только химиотерапию, а 609 больных перенесли ЦО с ГВБХТ с последующей СХ. Анализ результатов наглядно показал, что в независимости от стадии PSDSS медиана выживаемости была статистически значимо больше в группе, где больные были оперированы и получили ГВБХТ. Проведенный Сох-регрессионный анализ с высокой степенью статистической значимости установил, что лишь степень циторедукции ($p < 0,001$) и стадия PSDSS ($p < 0,001$) были независимыми в прогностическом отношении факторами, влияющими на выживаемость больных [38].

Для того, чтобы на предоперационном этапе предположить наличие у больного ПК желательно представлять себе «портрет» такого больного. Подобная попытка была предпринята Lemmens V.E. и коллективом исследователей 4 крупных онкологических центров Голландии (2011). Из национального ракового регистра в исследование были включены данные о 18 738 больных, перенесших операции по поводу колоректального рака в период с 1995 по 2008 год. При этом, синхронный ПК был выявлен у 904(4,8%) больных, составив 24% от пациентов с заболеванием в IV стадии. Был проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ предикторов карциноматоза, показавший, что ПК статистически значимо чаще обнаруживается при опухоли, характеризующейся критерием pT4 [T4 vs. T1,2: OR=4,7, 95% CI (4,0–5,6), поражении регионарных лимфатических узлов [N0 vs. N1,2: OR=0,2, 95% CI (0,1–0,2)], низкой дифференцировке опухоли [OR=2,1, 95% CI (1,8–2,5)], возрасте пациентов моложе 60 лет [< 60 лет vs. 70-79 лет: OR=1,4, 95% CI (1,1–1,7)], в ситуациях, когда первичная опухоль была представлена слизистой аденокарциномой [OR=2,0, 95% CI (1,6–2,4)], а также при локализации рака в правых отделах ободочной кишки [левые отделы vs. правые отделы: OR=0,6, 95% CI (0,5–0,7)] [72].

Распространенность карциноматоза, установленная по результатам интраоперационной ревизии, и, в абсолютных значениях, выражаемая величиной ПКИ, является значимым прогностическим фактором в отношении выживаемости больных [83].

У пациентов с ПКИ менее 10 медиана выживаемости (МВ) находится в интервале от 31 до 48 мес. с 5-летней ОВ достигающей 55%. С увеличением индекса карциноматоза показатели выживаемости постепенно снижаются. Так, при ПКИ от 11 до 20, МВ колеблется от 19 до 25 мес., а пятилетняя общая выживаемость — от 20% до 29 %. Если же величина ПКИ более 20, то медиана выживаемости не превышает 18 мес., в то время как пятилетняя ОВ, по данным некоторых исследований, колеблется от 0% до 7% [18, 45, 61, 81, 123, 29]. Иными словами, существует прямая корреляция между индексом карциноматоза и выживаемостью пациентов: чем ниже ПКИ, тем выше показатели выживаемости. Если выполнение ЦО и ГВБХТ у больных при ПКИ>20 не имеет существенных преимуществ по сравнению с системной химиотерапией, то у остальных пациентов можно ожидать МВ от 19 мес. (ПКИ, 11-20) до 48 мес. (ПКИ, 1-10).

Большинство сообщений, посвященных оценке результатов комбинированного лечения ПК при РТК, представляют данные ретроспективных исследований, в которых изначально имеются различные методические нарушения, обусловленные трудностью набора материала, особенно в рамках одного учреждения. Значительный интерес представляет систематический обзор, опубликованный Yan T.D. в 2006 году. Обзор включал в себя 2 рандомизированных, одно сравнительное исследование, один многоцентровой реестр и 10 серий наблюдений с низким уровнем доказательности. Проведенный анализ результатов показал, что МВ находилась в интервале от 13 до 29 мес., а пятилетняя выживаемость — в диапазоне от 11% до 19%. Полная циторедукция была фактором, ассоциированным с увеличением выживаемости (МВ — 28-60 месяцев, а 5-летняя выживаемость — 22%-49%). Опыт выполнения циторедуктивных операций, максимально аккумулированный в специализированных центрах, отразился на показателях пятилетней

выживаемости, которые были выше средних величин — колеблясь от 32% до 51%, а БВ составила 34%. Послеоперационный период после ЦО характеризовался весьма высокой частотой развития осложнений, которая находилась в пределах 23%-44%, летальность колебалась от 0% до 12%. Гематологическая токсичность по данным исследований, как побочный эффект гипертермической внутрибрюшной химиотерапии, варьировала в пределе от 2,4% до 19% [124, 126].

В исследовании Franko J. (2012) было установлено, что выживаемость у пациентов после циторедуктивной операции и ГВБХТ лучше, чем после системной химиотерапии (с или без биологических агентов) [43]. Кроме того, чрезвычайно важно отметить, что у пациентов с ограниченным карциноматозом проведение циторедуктивной операции и внутрибрюшной химиотерапии позволяет добиться средней 5-летней выживаемости в 51% случаев, по сравнению с 13% у тех, кто получал только системную химиотерапию [24].

Коллективом авторов из Греции в 2014 году был проведен ретроспективный анализ результатов комплексного подхода в лечении 100 больных с карциноматозом при РТК, желудка, яичников и др. в возрастных группах до 70 лет (I гр., n=70) и старше (II гр., n=30). Частота послеоперационных осложнений/летальность в I и II группах составили 50%/1,43% и 41,5%/3,3%, соответственно ($p>0,05$). Медиана ОВ оказалась равна 30 месяцам — в первой, по сравнению с 38 месяцами — во второй группе. На основании полученных результатов авторами был сделан осторожный вывод, что ЦО с ГВБХТ при ПК могут безопасно выполняться с приемлемым уровнем осложнений у отобранной части пожилых пациентов [99]. С подобным суждением согласны и другие авторы, отмечая, что оптимальная циторедукция может быть достигнута вне зависимости от возраста оперированных пациентов без увеличения частоты послеоперационных осложнений [110]. Данное исследование не претендует на абсолютность суждения и окончательное решение этой проблемы поскольку размер выборок мал, а группы разнородны. Авторы отмечают необходимость дальнейшей работы в направлении поиска факторов, влияющих на частоту

осложнений, летальность, качество жизни пожилых больных для правильного отбора их на ЦО [99].

Таким образом, большинство специалистов, занимающихся проблемой лечения ПК у больных РТК, сопоставляя степень распространенности карциноматоза и потенциальные преимущества ЦО, считает оправданным применение комбинированного подхода при величинах индекса карциноматоза менее 20. Не менее важна возможность достижения полного объема циторедукции. Также необходимо учитывать общее состояние здоровья пациента, наличие сопутствующих заболеваний, особенно в стадии суб- и декомпенсации. При развитии у больного асцита и/или кишечной непроходимости эти клинические симптомы являются признаками крайней степени проявления карциноматоза и могут свидетельствовать о нерезектабельной ситуации с точки зрения достижения полной циторедукции [13, 35, 50, 80, 94].

Абсолютными противопоказаниями к ЦО и ГВБХТ при лечении ПК у больных РТК называют плохое общее состояние больного, наличие нерезектабельных метастазов в печени [35] или внебрюшинной генерализации злокачественного новообразования, значительное метастатическое поражение забрюшинных и других групп отдаленных лимфатических узлов. Противопоказанием также является выявление у больного на предоперационном этапе клинических и радиологических признаков распространенности карциноматоза, свидетельствующих о нецелесообразности выполнения ЦО. До настоящего времени остается нерешенным вопрос о включении в программу комбинированного лечения карциноматоза больных старше 70 лет [53].

В 2015 году в журнале «Клиническая онкология» были опубликованы рекомендации группы по изучению карциноматоза в отношении методики ЦО и ГВБХТ [79].

Эксперты рекомендовали следовать данной стратегии у отобранных пациентов с небольшим или умеренным ПК со значениями ПКИ менее 20. Рекомендовалось избегать выполнения ЦО при невозможности достижения СС0-СС1 объема циторедукции или осуществления всей программы лечения из-за

сопутствующих заболеваний, в том числе и у тех больных, где по каким-то причинам не предполагается в дальнейшем проводить системную химиотерапию. Использование данной методики, с точки зрения авторов рекомендаций, целесообразно только в специализированных Центрах, а ее внедрение «с нуля» требует привлечения специалистов с уже имеющимся опытом.

Таким образом, выработка лечебной тактики, принятие решения о ЦО и ГВБХТ должно происходить индивидуально и опираться на заключение междисциплинарной комиссии. Основной задачей этой комиссии, состоящей из хирурга, онколога-химиотерапевта, патоморфолога, терапевта и врачей других специальностей, является комплексная оценка общего состояния здоровья пациента, установление объема карциноматозного поражения, прогнозирование переносимости ЦО и ГВБХТ, возможности выполнения полной циторедукции с учетом особенностей конкретного случая. При отрицательном заключении о целесообразности ЦО должна быть обсуждена возможность проведения неoadьювантной химиотерапии [23, 24, 46].

1.8 Повторные операции у больных с перитонеальным карциноматозом

Перитонеальный карциноматоз склонен к рецидивированию. При отсутствии у пациентов отдаленных метастазов и возникновении изолированного возврата заболевания в брюшной полости специалистам, занимающимся лечением ПК, приходится сталкиваться с ситуациями, когда необходимо определить дальнейшую тактику лечения. В некоторых ситуациях для исключения отдаленных метастазов целесообразно выполнение ПЭТ-КТ. Как и в случае с первичным карциноматозом, необходимо заранее прогнозировать возможность выполнения полной циторедукции во время операции по поводу возврата ПК. Ведь в противном случае хирургическое вмешательство лишено смысла, а при развитии осложнений может отложить на неопределенный срок или исключить саму возможность проведения системной химиотерапии, как единственно правильного в этой ситуации лечения. Также не оправдана

повторная операция при возникновении рецидива ПК в сроки менее полугода с момента прошлого вмешательства, поскольку быстрая прогрессия заболевания на фоне проведения СХ является крайне неблагоприятной в прогностическом отношении ситуацией. Необходимо отметить, что сообщений в литературе о вмешательствах по поводу рецидива карциноматоза на порядок меньше, чем о первичных операциях. Однако, логично предположить, что широкое внедрение технологии комплексного подхода в лечении ПК рано или поздно приведет к увеличению числа пациентов с возвратом ПК, выполнение повторной операции которым может дать надежду на улучшение результатов лечения.

В 2013 году Klaver Y.L. и соавт. проанализировал исходы повторных вмешательств, выполненных в трех крупных онкологических центрах Голландии и Австралии по поводу рецидива карциноматоза в период с 2000 по 2010 годы. Имея опыт выполнения 604 циторедуктивных операций по поводу первичного ПК, для повторных вмешательств отобрано лишь 18 пациентов. Медиана времени от момента первой ЦО до возникновения рецидива и до второй операции были 14 и 22 месяца, соответственно. В 13 из 18 наблюдений в ходе вмешательств удалось выполнить полный объем циторедукции. Послеоперационные осложнения, развившиеся у 4 пациентов были ликвидированы консервативно, двум потребовалось дренирование внутрибрюшных скоплений жидкости и в одном наблюдении ранняя спаечная непроходимость послужила поводом для лапаротомии. Летальности в течение 30 дней после операции не было. Следует также отметить, что послеоперационный койко-день при первичных и повторных вмешательствах не отличался и составил 16 и 15,5 дней, соответственно.

Больные были прослежены в сроки от 15 до 157 мес., медиана прослеженности составила 33 мес. Прогрессия заболевания зарегистрирована у 14 из 18 пациентов (возврат в виде ПК отмечен у 7 больных), медиана времени при этом была 4,5(1-22) мес. Двух- и трехлетняя ОВ зарегистрирована у 83% и 72% оперированных пациентов, соответственно. В более поздние сроки удалось прооперировать двух из 7 больных со вторым возвратом ПК. Проанализированные результаты позволили авторам сделать вывод, что ЦО по

поводу рецидива ПК возможны у тщательно отобранных пациентов, что позволяет иметь уровень послеоперационных осложнений, сравнимый с первичными вмешательствами по поводу ПК. Было также рекомендовано при отборе больных на операцию учитывать наличие ответа на СХ, и возможность выполнения полной циторедукции [67].

1.9 Профилактика карциноматоза

Если в отношении рецидива ПК все более или менее понятно, то в ситуации, когда повторная операция выполняется при высоком риске рецидива ПК, стоит разобраться отдельно. В 2011 году коллективом авторов из Франции была опубликована статья, где был приведен опыт выполнения 41 операции повторного осмотра (ОПО), выполненной через 12 месяцев после первичного вмешательства по поводу РТК. Отбор больных на ОПО базировался на трех критериях, ассоциированных с характеристиками распространенности опухолевого процесса во время первичной операции: карциноматоз с минимальными значениями ПКИ ($n=25$), метастазы в яичники ($n=8$), перфорация кишки на уровне опухоли ($n=8$). Стоит отметить, что по данным объективных методов обследования у всех больных, участвующих в исследовании, на момент ОПО не было признаков возврата заболевания. У 23(56%) из 41 пациента в ходе ОПО выявлен перитонеальный карциноматоз и этим больным были выполнены циторедуктивные операции с ГВБХТ. Послеоперационные осложнения 3-4 степени развились в 4(9,7%) из 41 наблюдения, летальность составила 2%. При медиане прослеженности 30 мес. 5-летняя ОВ и БВ составили 90% и 44%, соответственно. Рецидив карциноматоза был зарегистрирован у 7(17%) из 41 больного, включенных в исследование [31]. Анализируя результаты этой работы, необходимо отметить, что ОПО позволила выявить ПК более, чем у половины (56%) пациентов с высоким риском его возникновения, что улучшило прогноз у этих больных — данная тактика оказалась оправданной. В то же время, данный подход нуждается в дальнейшей разработке для выявления более надежных

предикторов рецидива карциноматоза и уменьшения количества неоправданных эксплоративных лапаротомий. Не исключено, что использование флюоресцентной диагностики у пациентов при подозрении на наличие карциноматоза, при небольших значениях ПКИ, размерах ОУ позволит диагностировать карциноматозные узлы даже минимального размера, плохо различимые в белом свете и будет способствовать выполнению циторедуктивной операции с учетом этих находок [64].

В 2018 году были опубликованы результаты работы испанских авторов, в которой планировалось оценить роль ОПО у больных с высоким риском ПК после первичных операций по поводу РТК. С 2012 по 2016 год в исследование были проспективно набраны 33 больных, у которых во время первичной операции имелись положительные в отношении наличия опухолевых клеток смывы с брюшины (n=2), была отмечена перфорация опухоли (n=4), диагностирован синхронный карциноматоз (n=10), опухоль соответствовала критерию T4 (n=15), а также в связи с наличием метастазов была выполнена тубовариоэктомия (n=2). Выполненная через 12 месяцев эксплоративная лапаротомия выявила ПК у 10(30,3%) из 33 больных. У всех удалось выполнить ЦО с полной циторедукцией и ГВБХТ. Стоит сказать, что подобная тактика позволила обеспечить высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости в этой группе больных, которые составили 93% и 33%, соответственно. Авторы отметили необходимость продолжения работ в этом направлении для повышения точности критериев риска возникновения ПК, а также низкую прогностическую значимость критерия T4, учитывая тот факт, что ПК развился лишь у 2(13,3%) из 15 больных, опухоль которых характеризовалась подобной степенью инвазии в кишечную стенку [19].

Для осуществления этиологической профилактики развития карциноматоза необходимо представлять почему одни опухоли метастазируют по брюшине, а другие- никогда? И пока это вопрос не решен принципиально, чрезвычайно актуальны исследования, посвященные разработке иных, в том числе хирургических и лекарственных мер профилактики ПК. Так, в настоящее время проводится многоцентровое исследование COLOPEC, которое стартовало в

апреле 2015 года. Его основной целью является оценка онкологической эффективности профилактической ГВБХТ с оксалиплатином у больных раком ободочной кишки с высоким риском ПК. В основной группе внутрибрюшная химиотерапия с гипертермией выполняется сразу после радикальной резекции кишки при наличии у больного первичной опухоли, соответствующей критерию T4, перфорации стенки кишки на уровне опухоли. В контрольной группе ГВБХТ не проводится. Пациенты обеих групп после операции получают системную адьювантную химиотерапию. Через 18 мес. после хирургического лечения, пациентам двух групп планируется проведение диагностической лапароскопии для исключения метастатического ПК [64]. Этому исследованию с амбициозной задачей предшествовало небольшое пилотное, в котором 10 пациентам основной группы с РТК проводили лапароскопическую ГВБХТ в среднем через 6 недель после хирургического лечения, еще через 4 недели начинали СХ. При медиане наблюдения 54 мес., ни у одного пациента перитонеального карциноматоза выявлено не было. Опираясь на эти данные, а также на заключение выполненного ими же систематического обзора, Klaver С. с соавт. (2017) делает вывод о необходимости дожидаться результатов исследования COLOPEC и аналогичных, которые ответят на вопрос: как выделить ту группу больных, у которых адьювантная ГВБХТ будет предотвращать возникновение ПК [65]? Но, скорее всего, ответить на вопрос: «Почему у одних больных с опухолью pT4 развивается карциноматоз, а у других — нет?» не получится. Ответ на этот основополагающий вопрос, по-всей видимости, лежит в тех свойствах опухолевых клеток, реализация которых приводит к образованию имплантационного ОУ на брюшине — карциноматозного узла. Изучение механизмов метастазирования первичной опухоли неизбежно приведет к разработке патогенетически направленных, а, следовательно, максимально эффективных мер профилактики перитонеального карциноматоза.

Во многом, поводом к выполнению крупного рандомизированного исследования, призванного дать оценку влияния ГВБХТ на выживаемость больных РТК, имеющих факторы риска развития метастатического ПК, стали работы,

обнаружившие такое влияние. Dario Baratti (2016) привел результаты сравнительного исследования с проспективной группой контроля. Двадцать два больных, радикально оперированных по поводу РТК без отдаленных метастазов, но с наличием факторов риска развития ПК (ПК с минимальными значениями ПКИ, метастазы в яичники, прорастание висцеральной брюшины и инвазия первичной опухоли в соседние органы), получали ГВБХТ и СХ в качестве адъювантного лечения. В контрольную группу вошли 44 пациента. В их программу лечения ГВБХТ не входила. Метакронный ПК в течение пяти лет развился у 9,3% в группе с ГВБХТ и в 42,5% наблюдений в группе контроля ($p=0,004$). Определенная методом Kaplan–Meier 5-летняя ОВ была 81,3% в группе с химиотерапией против 70,0% в группе без нее ($p=0,047$). Авторами сделан вывод о значительной эффективности ГВБХТ у пациентов с высоким риском возникновения ПК [11]. Но для окончательного суждения по вопросу целесообразности профилактической ГВБХТ у пациентов с высоким риском ПК требуется проведение исследования с корректным дизайном, как например проводимого в настоящее время в Испании проспективного мультицентрового рандомизированного исследования НИРЕСТ4, в которое планируется включить 200 пациентов [12].

1.10 Заключение

На текущий момент в России, как и во всем мире, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости РТК. Соответственно, происходит увеличение абсолютного числа пациентов с четвертой стадией заболевания, в том числе с карциноматозом. Использование комплексного подхода у отобранных больных РТК с ПК может дать им шанс если не на выздоровление, то на увеличение продолжительности жизни [51]. Этот подход, подразумевающий выполнение в ходе одного вмешательства ЦО и ГВБХТ, позволяет удалить из брюшной полости, как макро-, так и микропроявления заболевания. Благодаря целому ряду исследований, показавших улучшение показателей выживаемости больных с

карциноматозом, постоянно увеличивается число врачей, использующих его в ежедневной клинической практике. В тоже время, акцент в обсуждении данной проблемы сместился с непосредственно технических аспектов выполнения ЦО на изучение различных режимов, методов и эффективности ГВБХТ.

Также большое внимание уделяется определению четких показаний к циторедуктивному лечению. И здесь большое значение имеет идентификация предикторов эффективности предстоящего лечения у конкретного больного. Так, основной задачей мультидисциплинарной комиссии при отборе больных на циторедуктивное лечение является объективная предоперационная оценка возможности выполнения полной циторедукции и способности пациента перенести лечение. Данное правило опирается на понимание существенных различий в показателях выживаемости у больных после полной и неполной циторедукции.

Таким образом, следует констатировать, что за последние четверть века произошло качественное улучшение ситуации в лечении больных с перитонеальным карциноматозом. Если ранее больным выполнялись только эксплоративная лапаротомия или симптоматическая операция, то разработка и внедрение в клиническую практику комбинированного подхода, включающего агрессивную циторедуктивную операцию и ГВБХТ, позволили не только продлить сроки жизни считающейся ранее безнадежной категории больных, но и в ряде случаев добиться пятилетней выживаемости. Только системная химиотерапия не может дать подобных результатов [66]. Ряд перспективных направлений и работ, посвященных изучению причин и факторов риска возникновения ПК, позволяет надеяться на то, что в недалеком будущем мы приблизимся к разгадке механизмов распространения раковых клеток из первичной опухоли. В настоящее время мы не можем вылечить абсолютно всех больных с перитонеальным карциноматозом. Основной задачей текущего момента является необходимость определения той группы больных с ПК из всей когорты, включение в программу лечения циторедуктивной хирургии и ГВБХТ, у которых способно улучшить его результаты. Не менее важно выделить тех, кому

хирургия может навредить, и предпочтение надо отдать только системному лекарственному лечению.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

В ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России с января 2010 года по апрель 2018 года было проведено проспективное клиническое обсервационное исследование, в которое были включены больные РТК с перитонеальным карциноматозом. В исследование включались, как больные с синхронным карциноматозом, так и пациенты с метакронным ПК, у которых в анамнезе имелась операция по поводу первичной опухоли толстой кишки, а по данным контрольного обследования подозревалась перитонеальная диссеминация. Возможность и целесообразность выполнения циторедуктивной операции определяли по данным предоперационного обследования, однако окончательное решение всегда принималось только после интраоперационной ревизии органов брюшной полости. В зависимости от конкретной ситуации больным выполнялась либо циторедуктивная операция с ГВБХТ, либо паллиативная резекция, а при невозможности адекватной циторедукции — симптоматическая операция.

Все операции с полной циторедукцией завершались проведением интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии с препаратом митомицин С в дозе 20 мг/м^2 поверхности тела, разведенного в 1,5% растворе глюкозы, взятого из расчета 700 мл/м^2 . Полученный раствор вводился по дренажам в ушитую брюшную полость и время экспозиции составляло 2 часа, после чего дренажи открывались и раствор химиопрепарата эвакуировался.

Критерии включения в исследование:

1. Гистологически подтвержденный рак толстой кишки с перитонеальным карциноматозом.

2. Согласие больного на комплексное лечение.

Критерии невключения в исследование:

1. Нерезектабельный рак толстой кишки.

2. Наличие у больного нерезектабельных метастазов.
3. Сопутствующие заболевания в стадии де- или субкомпенсации, не позволяющие осуществить всю программу лечения (циторедуктивная операция, ГВБХТ и СХ).

2.2 Характеристика больных, перенесших циторедуктивные операции и гипертермическую внутрибрюшную химиотерапию

В проспективное обсервационное исследование было включено 119 пациентов, оперированных в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ, по поводу РТК с ПК. У 17(14,3%) больных после лапаротомии и ревизии органов брюшной полости было решено отказаться от выполнения циторедуктивной операции в полном объеме в силу распространенности опухолевого процесса. Оперативные вмешательства в этой группе носили сугубо паллиативный или симптоматический характер, в ряде случаев были ограничены эксплоративной лапаротомией.

У 102 (85,7%) пациентов в ходе операции удалось добиться полной циторедукции. Эта группа пациентов подвергнута анализу.

Так, медиана возраста 102 больных, перенесших ЦО и ГВБХТ, была равна 65 (58;70) (36-86) годам (Таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика больных РТК с ПК

Признак	n=102
Возраст, медиана (квартили)(min-max), лет	65(58;70) (36-86)
Пол	
Женский	63(62%)
Мужской	39(38%)
Локализация первичной опухоли	
Правые отделы ободочной кишки	32(31%)
Левые отделы ободочной кишки	57(56%)

Продолжение таблицы 1

Прямая кишка	13(13%)
Время выявления карциноматоза	
Синхронный	81(79%)
Метахронный	21(21%)
Гистологическая форма	
Аденокарцинома	71(69,6%)
Умеренно-дифференцированная	46(66%)
Низко-дифференцированная	11(15,5%)
нет данных	13(18,5%)
Слизистая аденокарцинома	26(26,4%)
Перстневидноклеточный рак	5(4%)
Критерий T	
T3	18(18%)
T4a	54(53%)
T4b	26(25%)
Tx	4(4%)
Критерий N	
N0	15(15%)
N+	82(80%)
Nx	5(5%)
Количество исследованных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	20(13;32)(7-89)
Количество пораженных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	6(2;11)(0-31)
Уровень онкомаркеров	
РЭА, медиана (квартили) (min-max) нг/мл	8,5(3;20) (0,5-97)
СА-19-9, медиана (квартили) (min-max) Ед/мл	12(4;29) (0-202)

Продолжение таблицы 1

Отдаленные гематогенные метастазы	
Нет	75(73,5%)
Есть	27(26,5%)
Легкие	6
Печень	18
Печень и легкие	3
ПКИ, медиана (квартили)(min-max)	3 (2;8) (1-23)
<3	41(40%)
3-10	47(46%)
>10	14(14%)
Число пораженных областей, медиана (квартили)(min-max)	2(1;5) (1-12)

Анализ полового состава группы показал, что в ней преобладали женщины, которых было 63(62%), в то время как мужчин — 39(38%).

Стоит отметить, что в подавляющем большинстве наблюдений в группе первичная опухоль локализовалась в ободочной кишке, и, в частности: в левых и правых отделах ободочной кишки — в 57(56%) и 32(31%) наблюдениях, соответственно. Лишь в 13(13%) случаях опухоль прямой кишки метастазировала по брюшине. Большинство пациентов группы — 81(79%), перенесли циторедуктивные операции по поводу синхронного карциноматоза. В 21(21%) наблюдении ЦО по поводу ПК не сопровождалась удалением первичной опухоли, так как проводилась по поводу метасинхронного поражения брюшины.

Анализ результатов патоморфологического исследования удаленных препаратов позволил установить, что в большинстве наблюдений опухоль толстой кишки была представлена аденокарциномой — 71(69,6%). Из них у 46(66%) пациентов аденокарцинома была умеренной, а у 11(15,5%) — низкой степени дифференцировки. У 13(18,5%) пациентов с метасинхронным ПК не удалось

получить достоверные медицинские данные о степени дифференцировки аденокарциномы.

Еще в 26(26,4%) наблюдениях была диагностирована слизистая аденокарцинома. Существенно реже диагностировался перстневидно-клеточный рак — 5(4%) наблюдений.

Глубина инвазии первичной опухоли в кишечную стенку и окружающие ткани по результатам гистологического исследования удаленных препаратов показала, что более, чем в половине наблюдений, у 54(53%) пациентов, первичная опухоль прорастала ее на всю толщину, что соответствовало критерию T4a. У 26(25%) больных имелось врастание в окружающие структуры и ткани, обозначаемое индексом T4b. Лишь в 18(18%) наблюдениях опухоль была ограничена пределами кишечной стенки (критерий T3 в соответствии с 7-ой редакцией классификации TNM).

В подавляющем большинстве наблюдений было диагностировано метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов — у 82(80%) пациентов. Отсутствие метастазов рака в лимфоузлах отмечено в 15(15%) случаях. В 5(5%) наблюдениях получить информацию о состоянии регионарных лимфоузлов не удалось.

Стоит подчеркнуть, что медиана количества удаленных во время первичной операции лимфатических узлов составила 20(13;32)(7-89), что позволяет классифицировать опухоль по критерию «N». Гистологическое исследование обнаруженных лимфоузлов позволило установить, что медиана пораженных метастазами узлов была 6(2;11)(0-31).

Медианное значение уровня раково-эмбрионального антигена (РЭА) оказалось выше нормальных — 8,5 нг/мл, в то время как медиана карбогидратного антигена (СА 19-9) до операции оставалась в пределах референсных значений — 12 Ед/мл.

В исследуемой группе больных, перенесших ЦО с ГВБХТ, в 27(26,5%) из 102 наблюдений были диагностированы потенциально резектабельные отдаленные гематогенные метастазы в паренхиматозные органы. У 75(73,5%)

пациентов на момент операции ПК был единственным проявлением диссеминации опухолевого процесса.

Медиана ПКИ, характеризующая диссеминацию первичной опухоли по париетальной и висцеральной брюшине, была 3 (2;8). Минимальное значение этого показателя в группе было 1, а максимальное — 23. Для того, чтобы наиболее полно охарактеризовать распространенность ПК необходимо указать, что у 47(46%) больных медиана ПКИ находилась в интервале значений от 3 до 10.

Еще одним важным параметром, характеризующим распространение ПК по регионам брюшной полости в группе, является медиана числа зон поражения, которая составила 2(1;5). При этом минимальное значение этого показателя, когда была предпринята ЦО было 1, а максимальное — 12.

2.3 Методы исследования

В рамках предоперационного обследования у всех больных осуществлялся сбор жалоб и анамнеза, выполнялось пальцевое исследование прямой кишки и влагалища у женщин. Осмотр толстой кишки производился путем выполнения ректороманоскопии и/или колоноскопии. При обнаружении во время эндоскопического исследования новообразования производилась его биопсия с последующим патоморфологическим исследованием биоптатов. Всем больным также выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, по показаниям — магнитно-резонансную томографию малого таза, позитронно-эмиссионную КТ. Определяли уровень онкомаркеров сыворотки крови: раково-эмбриональный антиген (РЭА) и карбогидратный антиген (СА-19-9). По завершении предоперационного обследования на консилиуме решался вопрос о целесообразности и объеме операции. При этом учитывался соматический статус пациента, оцененный при помощи функциональных исследований сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, лабораторных анализов. Если на этапе предоперационного обследования выявлялись сопутствующие

заболевания, то производилась оценка степени их компенсации. Декомпенсированные состояния корригировались с помощью профильных специалистов. При принятии решения о целесообразности выполнения ЦО производилась оценка состояния пациента по шкале ASA (Американское общество анестезиологов), классифицирующей физическое состояние пациентов на 5 классов: от ASA I — здоровый пациент до ASA V — умирающий пациент. На циторедуктивные операции с ГВБХТ отбирались больные при значении шкалы 1-2.

Все пациенты, включенные в исследование (n=119) находились на стационарном лечении в отделе онкологии и хирургии ободочной кишки (руководитель отдела — проф, д.м.н. С.И. Ачкасов) и отделе онкопроктологии (руководитель отдела — проф. РАН, д.м.н. Е.Г. Рыбаков) ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Отсутствие специфических симптомов характерно для ПК, особенно в ранней стадии заболевания. И тем не менее, наличие жалоб на пальпируемые образования в брюшной полости, увеличение живота в размерах, особенно у пациентов, перенесших ранее операции по поводу злокачественных новообразований толстой кишки, заставляли заподозрить у этих больных карциноматоз брюшины.

Физикальное обследование больных включало в себя осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию живота, аускультацию грудной клетки. Больным проводилась пальпация периферических лимфоузлов. Пальцевое исследование анального канала и прямой кишки выполняли в положении больного на спине. При обнаружении новообразования определяли его расположение по отношению к окружности кишечной стенки, оценивались размеры, консистенция и подвижность по отношению к стенке кишки. Для исключения сопутствующих заболеваний, уточнения объема опухолевого поражения женщинам производилось пальцевое влагалищное исследование, при котором оценивалось состояние внутренних половых органов, если они не были оперативно удалены

ранее. Исключалось наличие плотных объемных образований в полости малого таза, что могло косвенно свидетельствовать о распространенности ПК.

Ректороманоскопию выполняли всем пациентам с наличием опухоли в прямой кишке (n=13). Исследование проводилось в коленно-локтевом положении или в положении больного на боку. Для ректоскопии использовали ректороманоскопы KarlStorz (Германия).

Во время исследования определяли локализацию нижнего, а если было возможно, то и верхнего полюса опухоли относительно наружного края анального канала. Также изучалась локализация новообразования относительно окружности кишечной стенки, его размеры. Во время исследования производилась биопсия опухоли при помощи биопсийных щипцов.

Эндоскопические исследования

Эндоскопические исследования выполнялись в отделе эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела — профессор, д.м.н. В.В. Веселов).

ЭГДС выполняли гастроскопами фирмы Olympus (Япония). С целью подготовки к гастроскопии больные не ужинали накануне и не завтракали в день исследования. Во время ЭГДС осматривали пищевод, желудок и двенадцатиперстная кишка для исключения язв, эрозий и других сопутствующих заболеваний. Подготовку желудочно-кишечного тракта к колоноскопии осуществляли при помощи антеградного лаважа препаратами на основе полиэтиленгликоля (Фортранс или Лавакол), необходимый объем раствора которых рассчитывался в зависимости от массы тела пациента, составляя от 3 до 4 литров. Препарат больные получали накануне исследования, начиная с 17:00 по 200 мл каждые 15-30 минут. Также для подготовки толстой кишки к исследованию использовали раствор пикосульфата натрия (Пикопреп), оказывающий местное слабительное действие в толстой кишке. Для исследования толстой кишки использовали колоноскопы Olympus, Exera-III (Япония): CF-NQ190L или CF-N190L, а также Pentax EPKi (Япония): EC-34i10L или EC-38i10L. При колоноскопии оценивали состояние слизистой оболочки толстой кишки и,

при возможности, терминального отдела подвздошной кишки. При выявлении опухолей в протокол исследования вносили информацию об их локализации, размерах и распространенности. Обязательно осуществляли биопсию всех обнаруженных новообразований.

Рентгенологические исследования

Рентгенологические исследования производили в отделе рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела — д.м.н. И.В. Зароднюк). Чрезвычайно важным и информативным методом диагностики при ПК у больных РТК для определения распространенности ПК, резектабельности отдаленных метастазов, определения тактики лечения и планирования ЦО является компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Используется она также и для динамического контроля в качестве скринингового метода. Исследование проводится на 64-срезовом аппарате Philips Brilliance — 64 СТ (Нидерланды). При оценке исследования прежде всего оценивается распространенность первичной опухоли, ее размеры, локализация, вовлечение смежных органов и структур в опухолевый процесс (Рисунок 1, Рисунок 2). Оценивается состояние регионарных, так и отдаленных лимфатических узлов. Исключение наличия метастазов в легких и печени, чрезвычайно важно при РТК для определения тактики лечения. Особое внимание при выявлении опухолевых узлов на брюшине уделяется определению КТ-степени распространенности карциноматозного поражения (Рисунок 1, Рисунок 2). Наличие асцита, особенно при значительном распространении ПК — неблагоприятный прогностический признак (Рисунок 3).

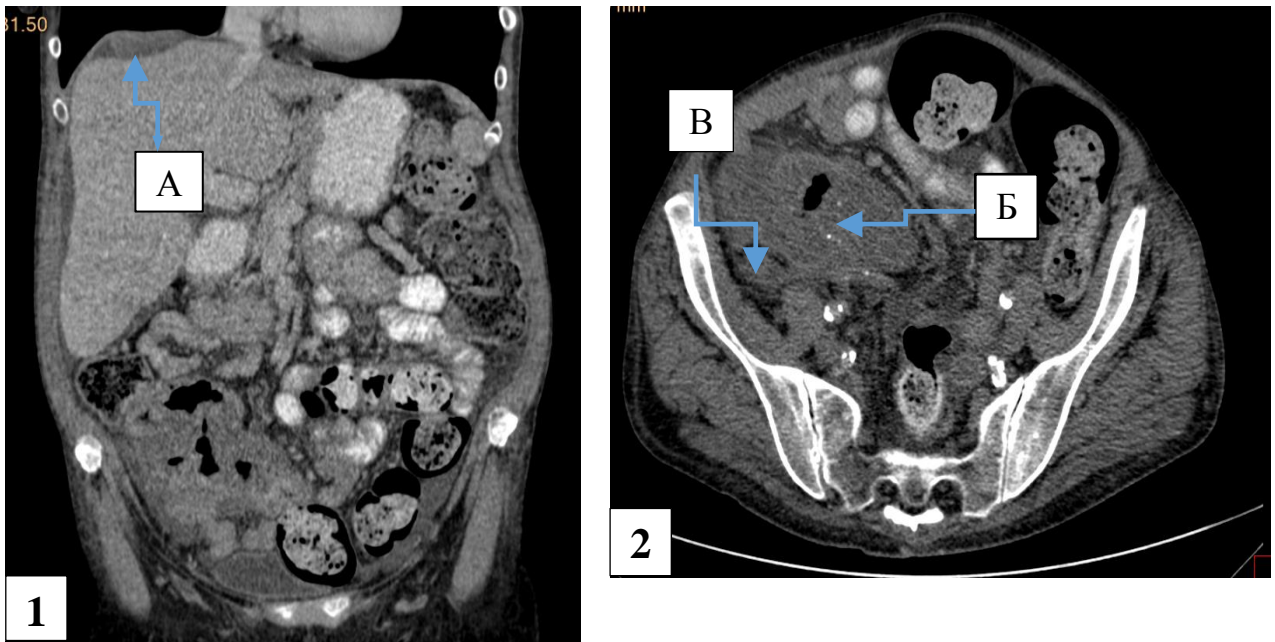


Рисунок 1 — Компьютерные томограммы брюшной полости и малого таза больной М., 66 лет, и/б №830-19: 1) Коронарная проекция: А — карциноматозный узел правого купола диафрагмы, оттесняющий ткань печени; 2) Аксиальная проекция: Б — местно-распространенная опухоль слепой кишки. В — сливные карциноматозные узлы на тазовой брюшине справа

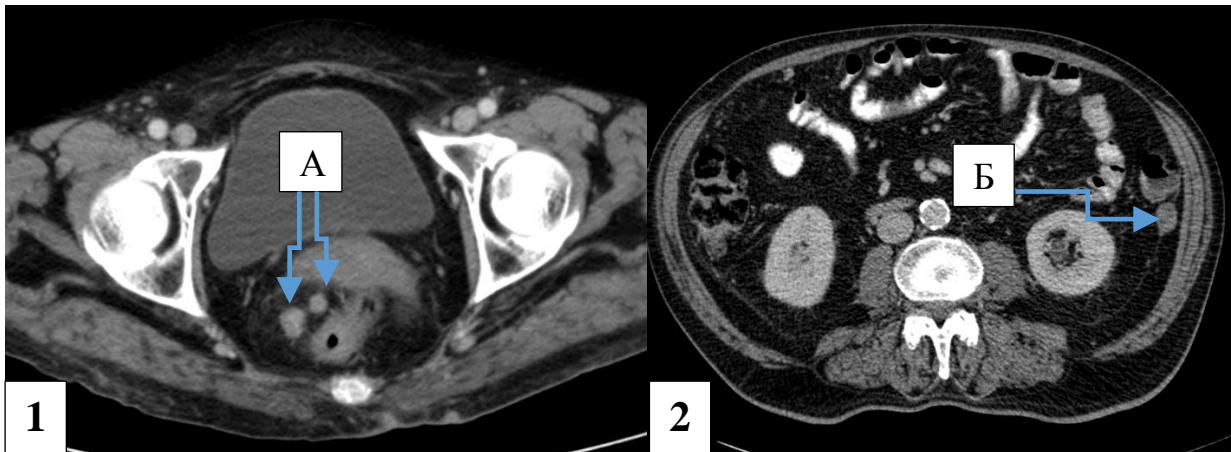


Рисунок 2 — 1) Компьютерная томограмма малого таза больной М., 72 лет, и/б №8241-16. Аксиальная проекция: А — карциноматозные узлы в полости малого таза на тазовой брюшине; 2) Компьютерная томограмма брюшной полости больного Т., 77 лет, и/б №482-17: Б — карциноматозный узел на брюшине левого бокового канала в проекции нисходящей ободочной кишки

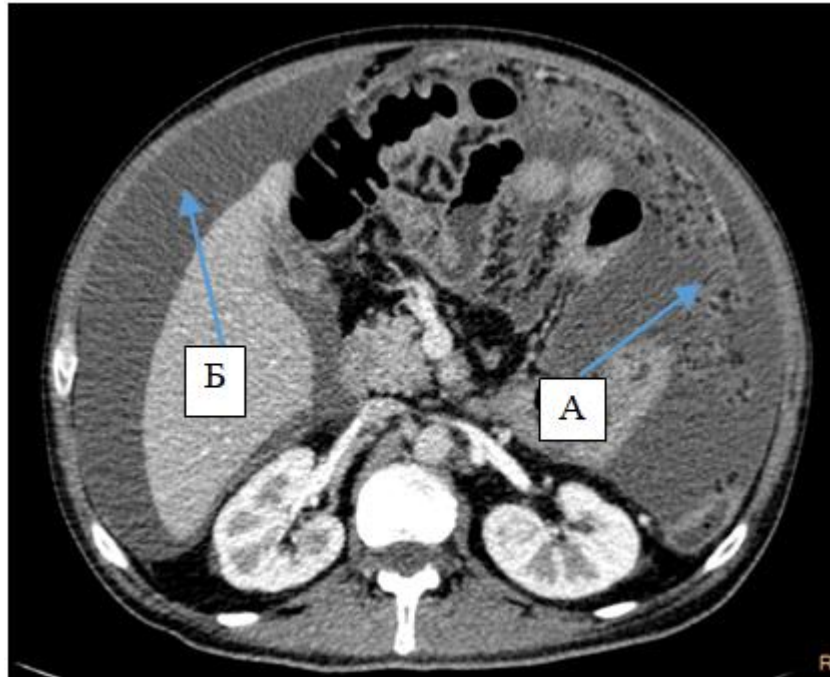


Рисунок 3 — Компьютерная томограмма брюшной полости больного Б., 66 лет, а/к №15493-18. Аксиальная проекция: А — большой сальник с множественными сливными карциноматозными узлами; Б — «поля» асцитической жидкости

Магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и малого таза назначалась в качестве уточняющего диагностического метода для оценки распространенности ПК, а также у всех больных при наличии метастазов РТК в печень для определения их резектабельности, как одного из важнейших критериев отбора больных с ПК на циторедуктивные операции при наличии метастазов.

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с введением радиофармпрепарата 18-фтордезоксиглюкозы позволяет диагностировать опухолевые очаги размерами от 4 мм. Является важным в ряду диагностических методов для исключения внебрюшинных метастазов при отборе больных на повторную ЦО по поводу возврата ПК, а также в качестве диагностического метода при контрольном обследовании.

Ультразвуковые исследования

Ультразвуковые исследования выполняли в отделе ультразвуковой диагностики ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела — д.м.н., проф. Л.П. Орлова).

Для исследования органов брюшной полости использовали ультразвуковой аппарат Philips U 22 (Нидерланды) с датчиком (частота 2,5-6,5 МГц). Исследование проводили натощак с хорошо наполненным мочевым пузырем. Оценивали состояние органов брюшной полости. Ультразвуковое исследование брюшной полости также производили интраоперационно для уточнения объема или исключения метастатического поражения печени, а также в послеоперационном периоде для исключения ограниченных скоплений жидкости. Также УЗ исследование использовалось для оценки состояния сосудов нижних конечностей перед операцией для исключения наличия тромбов и другой сосудистой патологии. Всем больным старше 70 лет выполнялось ультразвуковое исследование сердца.

Патоморфологическое исследование

Патоморфологическое изучение удаленных в ходе циторедуктивной операции препаратов, а также исследование биопсийного материала выполнялось в лаборатории патоморфологии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель лаборатории — к.м.н. О.А. Майновская). Биоптаты опухоли фиксировались в 10% растворе формалина. Полученный материал заливался в парафин Paraplastmedium фирмы Leica (Германия). Далее производилось окрашивание срезов гематоксилином и эозином. Стекла-препараты исследовали с увеличением $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$.

Удаленный в ходе циторедуктивной операции препарат фиксировали погружением в 5% раствор формалина на сутки. Через 24 часа производили вскрытие препарата.

При макроскопической оценке изучали размеры, характер роста опухоли, расстояние от проксимального и дистального краев резекции. Оценивалась латеральная граница резекции, производился поиск лимфатических узлов в препарате, описывались их цвет, размер, локализация. При микроскопическом исследовании уточнялась гистологическая форма роста опухоли, глубина прорастания кишечной стенки и окружающих тканей, наличие венозной,

перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии, уточнялось число исследованных и пораженных лимфатических узлов.

Для верификации перитонеального карциноматоза выполняли срочные гистологические исследования удаленных во время ЦО карциноматозных узлов. Стадирование рака толстой кишки осуществляли в соответствии с 7-ой редакцией классификации TNM.

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования производились в отделе изучения клинко-биохимических исследований с клинко-диагностической лабораторией (руководитель отдела — к.м.н. Каменева А.В.). Выполнение клинического анализа крови с помощью аппарата KONDENMEK-7222K (Япония) включало подсчет форменных элементов крови, определение содержания гемоглобина. При помощи аппарата Synchron CX5 PRO Beckman Coulter (США) у больных определялся уровень альбумина, общего белка крови, прямого и непрямого билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз АЛТ и АСТ. Ионограмму, гемостазиограмму и тромбоэластограмму выполняли на аппаратах Na/KA analyser Medica Easylyte (США) и Sysmex CA 500 (Япония).

Генетические исследования

Генетические исследования выполнялись в отделе лабораторной генетики (ведущий научный сотрудник — д.м.н. А.С. Цуканов).

В рамках исследования был выполнен анализ уровня экспрессии генов *CDH1*, *CFTR*, *MACC1*, *MUC2*, *PLS3*, *RARRES3*, *SFRP2*, *TFF3*, *VIM*, *ZEB1*, *ZEB2*, оценка мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, изучение микросателлитного статуса в первичной опухоли толстой кишки и карциноматозных узлах у 56 больных, перенесших ЦО с ГВБХТ по поводу РТК с ПК. Наличие химио- и/или лучевой терапии в анамнезе служило критерием невключения пациентов в исследование. Во время операции производился забор для генетического анализа следующих тканей: гистологически неизменная слизистая оболочка и ткань первичной опухоли толстой кишки, ткань карциноматозного узла. Все исследуемые образцы были гистологически

верифицированы. Ткани опухоли и карциноматозных узлов сразу помещали в лизирующий раствор (buffer GA, Tiangen) и замораживали при -70°C . Далее происходило выделение РНК с помощью специального набора RNA prep pure Kit for Tissue (Tiangen, China) согласно протоколу производителя.

Уровень экспрессии генов измерялся на приборе StepOnePlus (Applied Biosystems, США) с использованием оригинальных олигонуклеотидов.

Состав реакционной смеси в 25 мкл объема: по 0.20 мкМ каждого оригинального олигопраймера; по 200 мкМ каждого нуклеозидтрифосфата; 1 ед. *Taq*-полимеразы; буфер для ПЦР (500 мМ трис, 500 мМ хлорида калия, pH 8.74), 2.0 мкл хлорида магния (20 мМ); интеркалирующий краситель SybrGreen, дистиллированная вода. Изменение уровня экспрессии генов более, чем в два раза считалось значимым. Качество РНК оценивали на спектрофотометре (Implen, Германия). Обратную транскрипцию проводили с использованием гексапраймеров (Синтол, Россия), ферментов RevertAid RT (Thermo Scientific, Литва) и RiboLock RNA Inhib. (Thermo Scientific, Литва), на приборе Veriti (Applied Biosystems, США). Диапазон минимальной и максимальной концентрации кДНК составил 200–400 нг/мкл (коэффициент пересчета 10), при которой экспрессия генов менялась линейно. Уровень экспрессии генов измерялся трехкратно. В качестве референсного гена использовался ген *GAPDH*. Для определения мутационного статуса фрагменты генов *KRAS* (RefSeq_NM_004985) (2–4-е экзоны), *NRAS* (RefSeq_NM_002524) (2–4-е экзоны), *BRAF* (RefSeq_NM_004333) (600 кодон) амплифицировали с помощью ПЦР на программируемом термоциклере ТП4-ПЦР-01-Терцик (ДНК-технология, РФ), используя оригинальные олигонуклеотиды. Состав реакционной смеси: 0.1–1.0 мкг геномной ДНК; по 0.20 мкМ каждого оригинального олигопраймера; по 200 мкМ каждого нуклеозидтрифосфата; 1 ед. *Taq*-полимеразы; буфер для ПЦР (500 мМ трис, 500 мМ хлорида калия, pH 8.74), 2.0 мкл хлорида магния (25 мМ); деионизованная вода; 25 мкл минерального масла. Мутации в генах определяли секвенаторе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США). Мутации детектировали при помощи программного обеспечения Applied Biosystems. Определение статуса

микросателлитной нестабильности проводили фрагментным анализом по пяти моноклеотидным маркерам (NR21, NR24, BAT25 и BAT26, NR27).

2.4 Комплексный подход в тактике лечения больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом. Динамическое наблюдение и обследование больных

Через 4-5 недель после выполнения циторедуктивной операции и интраоперационной ГВБХТ больные получали адъювантную химиотерапию в количестве 8-12 курсов. В тех ситуациях, где от циторедуктивной операции было решено отказаться в пользу паллиативной резекции или симптоматической операции, проводилась системная химиотерапия.

При прогрессировании во время проведения СХ у больных рассматривалась возможность проведения второй линии химиотерапии с добавлением таргетного препарата при отсутствии мутации в генах семейства RAS, в других случаях — бевацизумаб.

Проводимые режимы химиотерапии:

1. FOLFOX-6.

Оксалиплатин 100 мг/м² внутривенно;

Лейковорин 200 мг/м², 2-х часовая инфузия в 1-й день плюс 5-Фторурацил (5-ФУ) 400 мг/м² внутривенно струйно. Далее — инфузия 5-ФУ 2600-3000 мг/м² 46 часов каждые 2 недели.

2. XELOX.

Оксалиплатин 130 мг/м² в/в 2-х часовая инфузия в 1-й день;

Капецитабин 1000 мг/м² per os с 1 по 14 день каждые 3 недели.

3. FOLFIRI.

Иринотекан 180 мг/м² в первый день внутривенно;

Лейковорин 200 мг/м² 2-х часовая инфузия в первый день;

5-ФУ 400 мг/м², в/в струйно. Далее 5-ФУ 2600-3000 мг/м² в/в 46 часов каждые 2 недели.

4. FOLFOXIRI.

Иринотекан 165 мг/м² в первый день внутривенно;

Оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день в/в струйно;

Лейковорин 200 мг/м² в 1-й день в/в струйно;

5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно;

Далее — 5-ФУ 2400 мг/м² в/в 46 часов каждые 2 недели.

В группе больных, где была выполнена циторедуктивная операция, каждые 3 месяца проводилось клинико-инструментальное обследование, основной целью которого было исключение возврата заболевания.

Всем пациентам, оперированным по поводу ПК и выписанным из стационара, рекомендовалось прохождение контрольных обследований каждые 3 месяца в течение двух лет с момента операции в условиях поликлинического отделения ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России. Далее — каждые 6 месяцев на протяжении последующих трех лет. Проводимое обследование обязательно включало КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, определение уровня онкомаркеров РЭА и СА 19-9. Если у больных не была удалена в ходе операции толстая кишка, ежегодно выполнялась колоноскопия на протяжении всего срока наблюдения.

При выявлении рецидива ПК уточнялась локализация и объем поражения. При отсутствии нерезектабельных отдаленных метастазов и способности больных перенести хирургическое лечение и химиотерапию рассматривалась возможность выполнения повторной циторедуктивной операции по поводу рецидива карциноматоза с последующей ГВБХТ и СХ. В случае невозможности применения комплексного подхода предпочтение отдавалось системной химиотерапии.

Больные, оперированные по поводу возврата ПК и получавшие СХ, в последующем также проходили контрольные обследования и при обнаружении второго рецидива ПК, вновь рассматривался вопрос о целесообразности применения циторедуктивного подхода. При положительном решении в случае отсутствия нерезектабельных гематогенных метастазов больные оперировались.

При достижении в ходе вмешательства полной циторедукции проводилась интраоперационная ГВБХТ, через 4-5 недель после вмешательства — системная химиотерапия. В дальнейшем осуществлялось наблюдение, регулярное клинико-инструментальное обследование. При отказе от выполнения ЦО после эксплоративной лапаротомии, больные направлялись на СХ.

2.5 Хирургические вмешательства при перитонеальном карциноматозе

Из операций, выполняемых при ПК, целесообразно выделить группу условно-радикальных или циторедуктивных вмешательств, направленных на удаление всех опухолевых проявлений в брюшной полости. При невозможности осуществить циторедукцию вследствие внутрибрюшной распространенности опухолевого процесса или при наличии экстраабдоминальной диссеминации опухоли, в ситуации, когда имеется осложнение первичной опухоли (нарушение кишечной проходимости, перифокальное воспаление с абсцедированием, кровотечение из опухоли), речь может пойти о паллиативной или симптоматической операции. Паллиативная резекция подразумевает удаление первичной опухоли без вмешательства по поводу ее метастазов. Когда выполнение паллиативной резекции сопряжено с существенными рисками развития осложнений, при наличии сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации, речь может пойти о симптоматической операции, призванной ликвидировать осложнение опухоли, например, развившуюся кишечную непроходимость. В этой ситуации выполняли либо формирование обходного межкишечного анастомоза, либо формировали проксимальную разгрузочную кишечную стому.

Группа циторедуктивных вмешательств чрезвычайно разнообразна. Объем оперативного вмешательства зависит от распространенности карциноматоза, наличия удалимых отдаленных метастазов, возможности больного перенести хирургическое вмешательство и дальнейшее лечение в полном объеме. В противном случае выполнение, зачастую, мультивисцеральных резекций не имеет

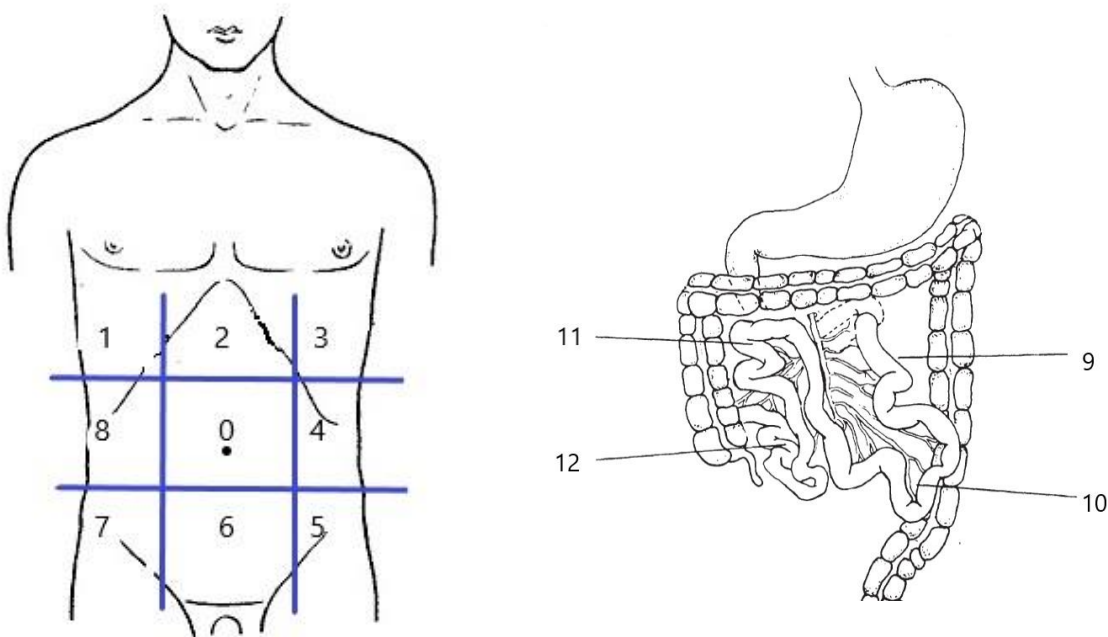
смысла. Наиболее удачной с клинической точки зрения классификацией, характеризующей распространенность ПК, является классификация Sugarbaker P., использованная нами в своей работе. Объем опухолевого поражения в соответствии с ней описывается величиной ПКИ, который рассчитывается как сумма индексов 13 регионов брюшной полости с учетом размера карциноматозных узлов в каждом из регионов. Величина ПКИ в каждом регионе брюшной полости может колебаться от 0 до 3 баллов в зависимости от размера опухолевого узла (LS — lesion size) [56] (Рисунок 4):

LS₀ — опухолевые узлы (ОУ) визуально не определяются;

LS₁ — ОУ не более 0,5 см в диаметре;

LS₂ — ОУ более 0,5 см, но менее 5 см в диаметре;

LS₃ — ОУ более 5 см или имеются сливные ОУ.



Регионы брюшной полости: 0 — центральный, 1 — правый верхний, 2 — эпигастральный, 3 — левый верхний, 4 — левый фланг, 5 — левый нижний, 6 — малый таз, 7 — правый нижний, 8 — правый фланг, 9 — проксимальные отделы тощей кишки, 10 — дистальные отделы тощей кишки, 11 — проксимальные отделы подвздошной кишки, 12 — дистальные отделы подвздошной кишки

Рисунок 4 — Классификация распространенности ПК по Sugarbaker P.H.

В зависимости от достижения цели ЦО — удаления всех ОУ из брюшной полости, операция может характеризоваться полной (степень СС-0 и СС-1) и неполной (степень СС-2 и СС-3) степенью циторедукции, определяемой при помощи шкалы Sugarbaker Р.Н. (шкала полноты циторедукции, Completeness of Cytoreduction Score/CCS), которая была применена нами:

степень СС-0 — опухолевая ткань в брюшной полости отсутствует;

степень СС-1 — остаточные опухолевые узелки менее или равны 2,5 мм;

степень СС-2 — размер узлов резидуальной опухоли находится в интервале от 2,5 мм до 2,5 см в диаметре;

степень СС-3 — ОУ более 2,5 см в диаметре.

При выполнении ЦО больной располагался на операционном столе лежа на спине в положении для промежностного камнесечения с согнутыми в тазобедренных и коленных суставах ногами. Такое положение пациента обеспечивало возможность выполнения операции любого объема на толстой кишке. Обеспечение операционного доступа, адекватного для осуществления полноценной ревизии, дающего возможность выполнения операции на любом органе брюшной полости и малого таза, является широкая срединная лапаротомия с возможностью расширения разреза от лона до мечевидного отростка грудины. Выполнение интраоперационной ревизии дает возможность установить истинную распространенность опухолевого процесса, окончательно определить возможность и целесообразность проведения циторедуктивной операции. При наличии спаечного процесса вследствие предыдущих операций ревизии предшествовал адгезиолизис. Существуют основные 6 типов операций, сгруппированных Sugarbaker Р.Н. на основе локализации поражения, которые мы использовали в своей практике:

1. При наличии множественных, сливных карциноматозных узлов на тазовой брюшине с вовлечением прямой кишки, внутренних женских половых органов, полная циторедукция возможна путем удаления органов, вовлеченных в опухолевый процесс. Типичным вмешательством является полное удаление париетальной и висцеральной тазовой брюшины. При этом, в зависимости от

локализации ОУ возможны варианты операции с/без выполнением экстирпации матки с придатками, с/без резекцией прямой кишки по Гартману или выполнение низкой передней резекции прямой кишки (Рисунок 5);

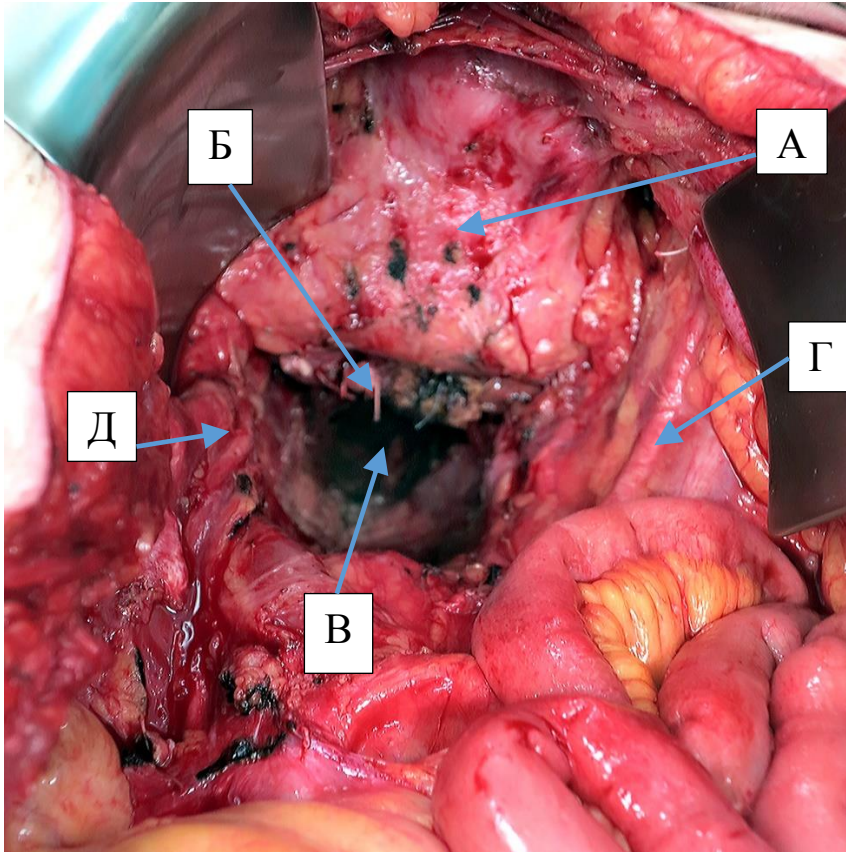


Рисунок 5. Интраоперационная фотография больной Г., 69 лет, и/б № 6017-15. Вид малого таза после выполнения операции Гартмана, экстирпации матки с придатками, тотальной тазовой перитонэктомии. А – деперитонизированная задняя стенка мочевого пузыря, Б – ушитая культя влагалища, В – культя прямой кишки, Г, Д – правый и левый мочеточники.

2. При опухолевом поражении большого сальника обычно выполняли оментэктомия. При расположении карциноматозных узлов на сальнике в области селезенки в некоторых ситуациях может потребоваться спленэктомия (Рисунок 6);

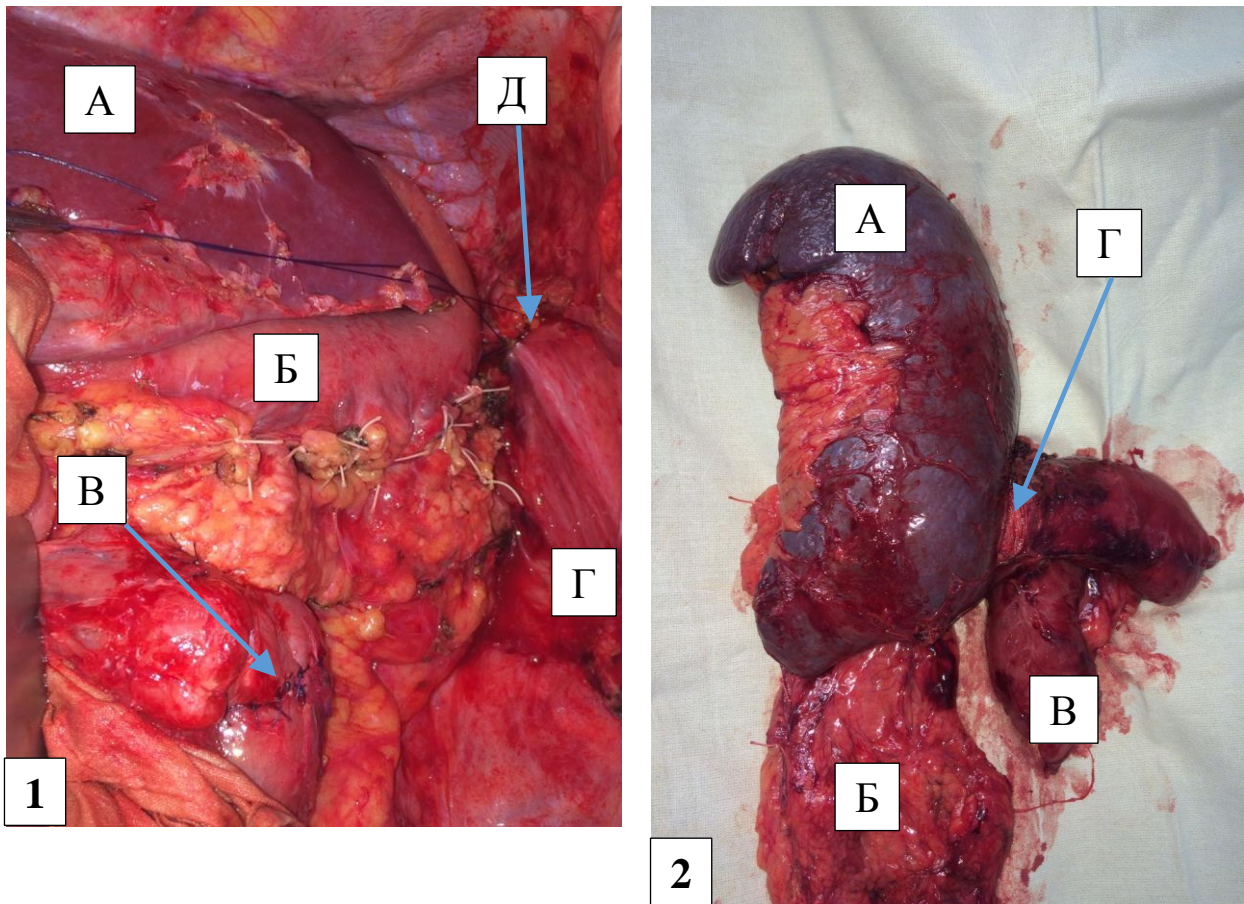


Рисунок 6. Интраоперационная фотография больной Б., 72 лет, и/б № 6845-16. Оперирована по поводу метастатического карциноматоза. Перенесла операцию в объеме комбинированной спленэктомии, оментэктомии, резекции тощей кишки, клиновидной резекции двенадцатиперстной кишки, резекции левого купола диафрагмы, иссечения карциноматозного узла, интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии с гипертермией. 1) Вид левого поддиафрагмального пространства после выполнения ЦО. А – левая доля печени, Б – желудок, В – швы на стенке 12-перстной кишки, Г – ложе удаленной селезенки, Д – ушитый дефект левого купола диафрагмы. 2) Операционный препарат. А – селезенка, Б – фрагмент большого сальника, В – резецированный сегмент тощей кишки, Г – карциноматозный узел прорастающий в селезенку и тощую кишку.

3. В зависимости от объема карциноматозного поражения левого купола диафрагмы выполняется полная или частичная перитонэктомия (Рисунок 7);

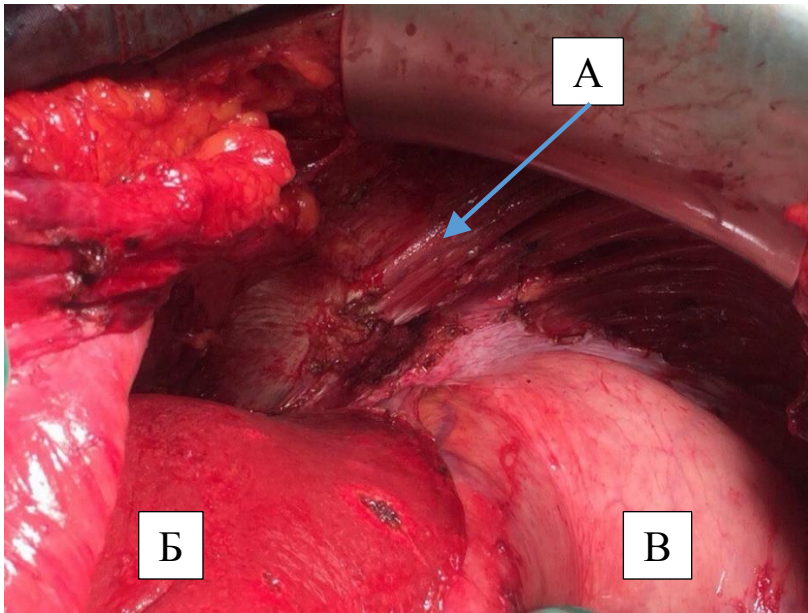


Рисунок 7. Интраоперационная фотография больной С., 62 лет, и/б № 3121-16. Вид левого поддиафрагмального пространства после выполнения ЦО с парциальной перитонэктомией левого купола диафрагмы. А – частично деперитонизированный левый купол диафрагмы, Б – декапсулированная левая доля печени, В - желудок.

4. Поражение ПК при РТК правого купола диафрагмы встречается значительно чаще, чем левого. Учитывая тесное прилегание диафрагмы к диафрагмальной поверхности правой доли печени, нередко наблюдается его синхронное вовлечение. При этом, опухолевые узлы могут прорасти Глиссонову капсулу и вращать в паренхиме печени. Адекватной, с точки зрения выполнения полной циторедукции, в подобной ситуации будет удаление брюшины с правого купола диафрагмы и Глиссоновой капсулы печени. В случае врастания ОУ в печень выполняется резекция ее паренхимы в пределах здоровых тканей (Рисунок 8);

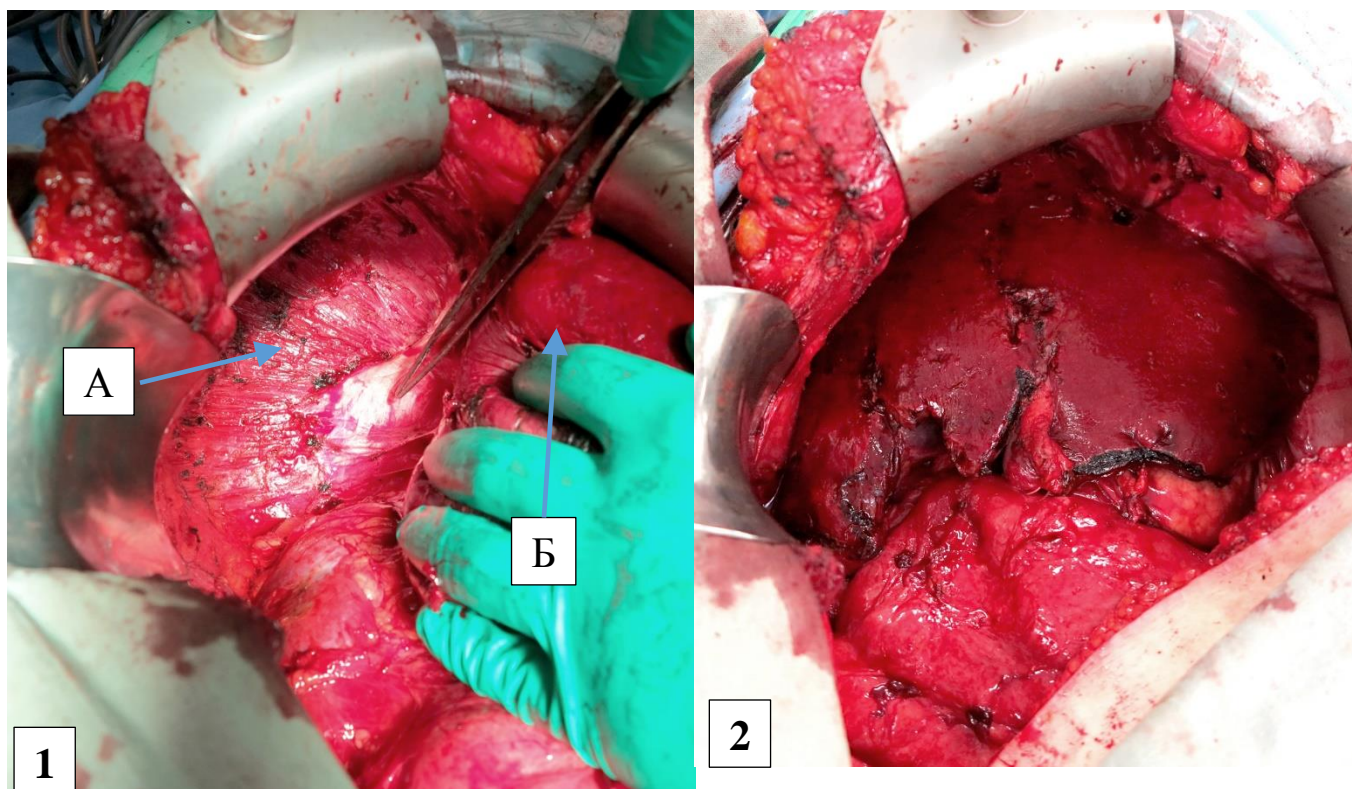


Рисунок 8. Интраоперационная фотография больной С., 62 лет, и/б № 3121-16. 1) Вид правого поддиафрагмального пространства после выполнения ЦО с тотальной перитонэктомией правого купола диафрагмы. Пинцет указывает на сухожильный центр диафрагмы. А – деперитонизированный правый купол диафрагмы, Б – отведенная рукой хирурга правая доля печени. 2) Правая доля печени после выполнения декапсуляции с резекцией участков паренхимы.

5. При расположении карциноматозных узлов в подпеченочном пространстве и области ворот печени, при отсутствии вовлечения трубчатых структур возможно выполнить удаление малого сальника. Вовлечение же в опухолевый процесс печеночной артерии, портальной вены, холедоха может поставить под вопрос целесообразность всей циторедуктивной операции. При наличии ОУ на желчном пузыре целесообразно выполнение холецистэктомия (Рисунок 9);

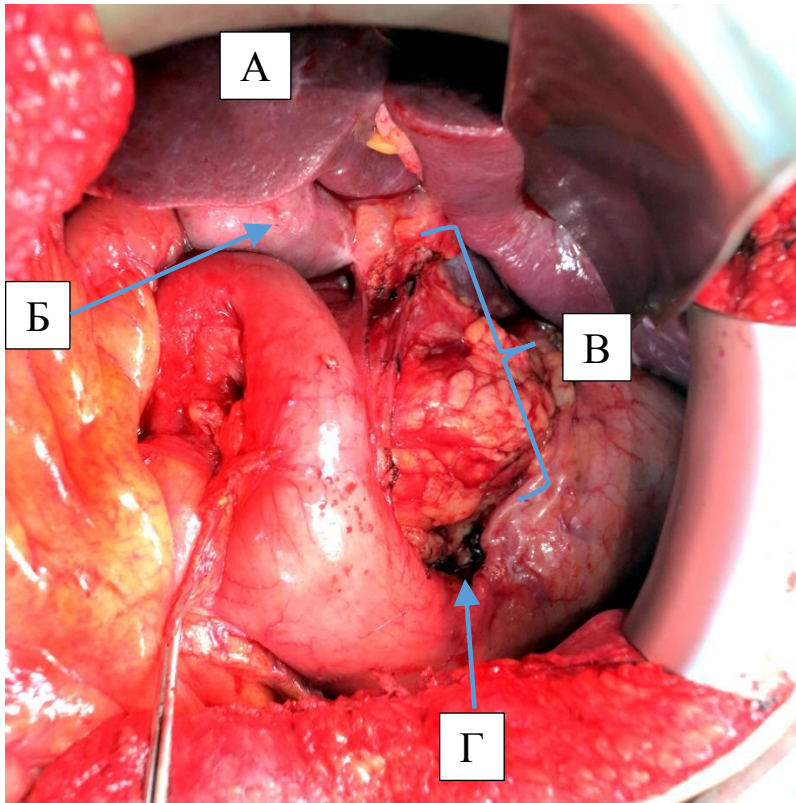


Рисунок 9. Интраоперационная фотография больной Г., 69 лет, и/б № 6017-15. Вид правого подпеченочного пространства после выполнения ЦО с удалением узлов из области малого сальника. А – правая доля печени, Б – желчный пузырь, В – «обработанная» область малого сальника, Г - зона локального иссечения ОУ малой кривизны желудка.

6. В последнюю группу, именуемую «различные варианты резекций органов брюшной полости», может быть включено не поддающееся счету число вариантов операций на органах брюшной полости, поскольку ее объем диктуется не только распространенностью ПК, но и наличием хирургических вмешательств в анамнезе, в том числе по поводу карциноматоза (Рисунок 10, Рисунок 11).

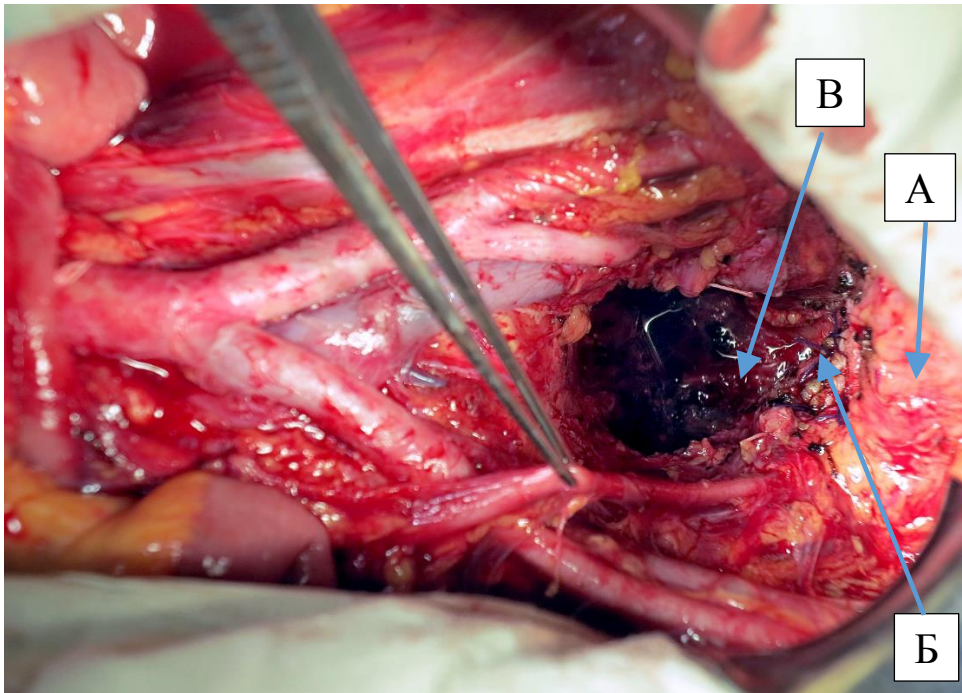


Рисунок 10. Интраоперационная фотография больной В., 44 лет, и/б № 2169-16. Вид полости таза после выполнения тотальной тазовой перитонэктомии, левосторонней нефруретерэктомии. Пинцетом захвачен правый мочеточник, левый мочеточник отсутствует. А – деперитонизированная задняя стенка мочевого пузыря, Б – ушитая культя влагалища, В – ушитая культя прямой кишки.

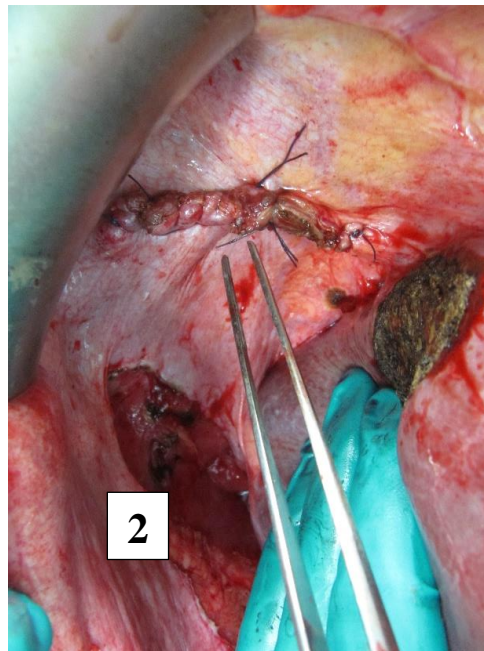
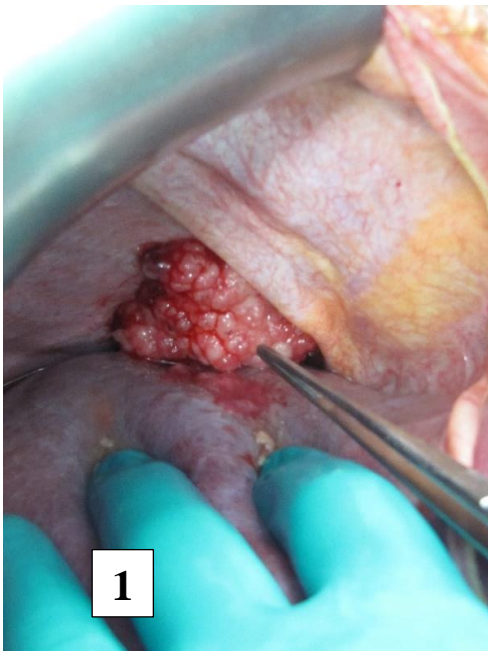


Рисунок 11. Интраоперационная фотография больной М., 66 лет, и/б №830-19. 1) Карциноматозный узел на правом куполе диафрагмы. 2) Ушитый дефект диафрагмы после ее резекции с удалением карциноматозного узла.

При оперативных вмешательствах по поводу метастатического карциноматоза в случае прорастания опухолевых узлов в переднюю брюшную стенку нередко возникает необходимость ее резекции. На рисунке продемонстрирован вид операционной раны после иссечения опухолевого узла передней брюшной стенки с резекцией ее участка, несущего двухствольную илеостому (Рисунок 12).

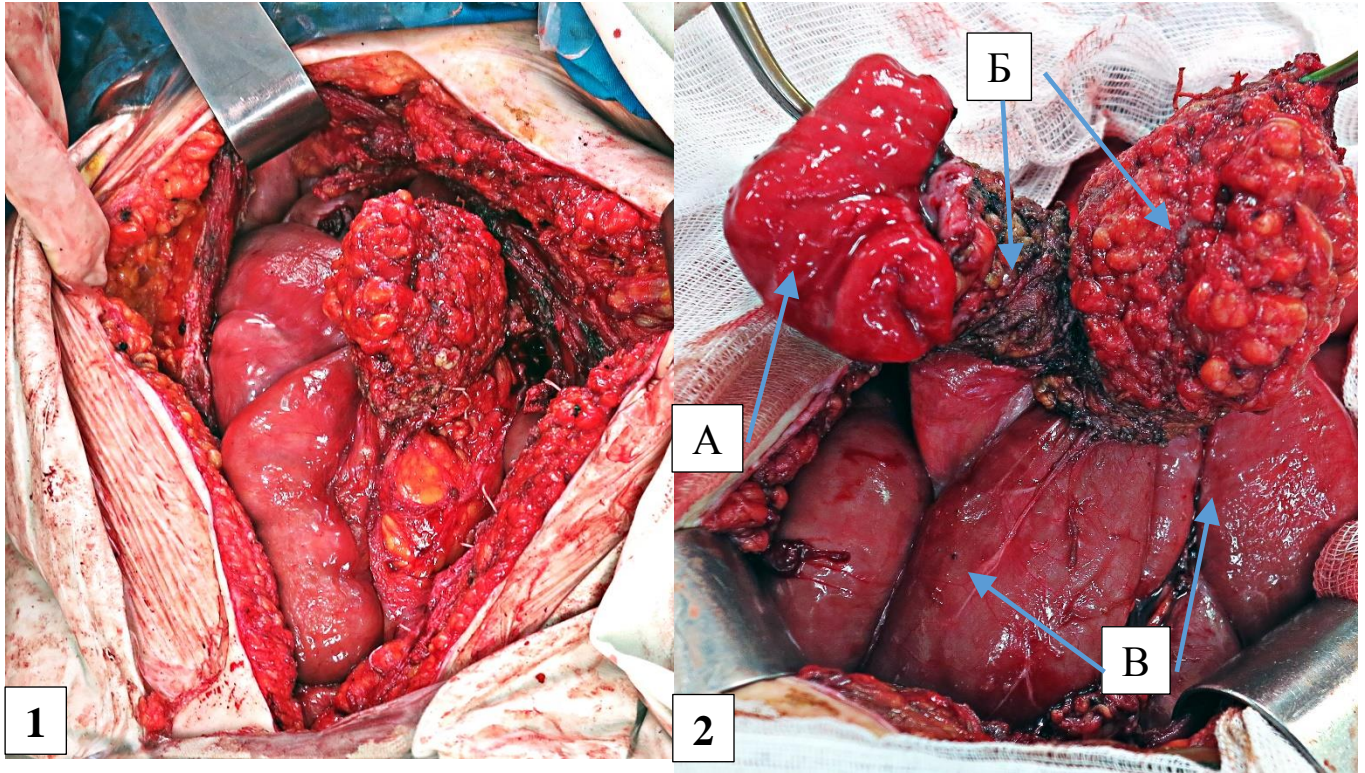


Рисунок 12. Интраоперационная фотография больной Н., 63 лет, и/б № 7404-16. 1,2) Вид лапаротомной раны после резекции передней брюшной стенки, иссечения карциноматозного узла в области илеостомы. А – двухствольная илеостома, Б – резецированный участок передней брюшной стенки с опухолевым узлом, В - петли тонкой кишки до выполнения адгезиолизиса.

В некоторых ситуациях, при массивном поражении париетальной брюшины выполняется тотальная тазовая и перитонэктомия с флангов живота (Рисунок 13).

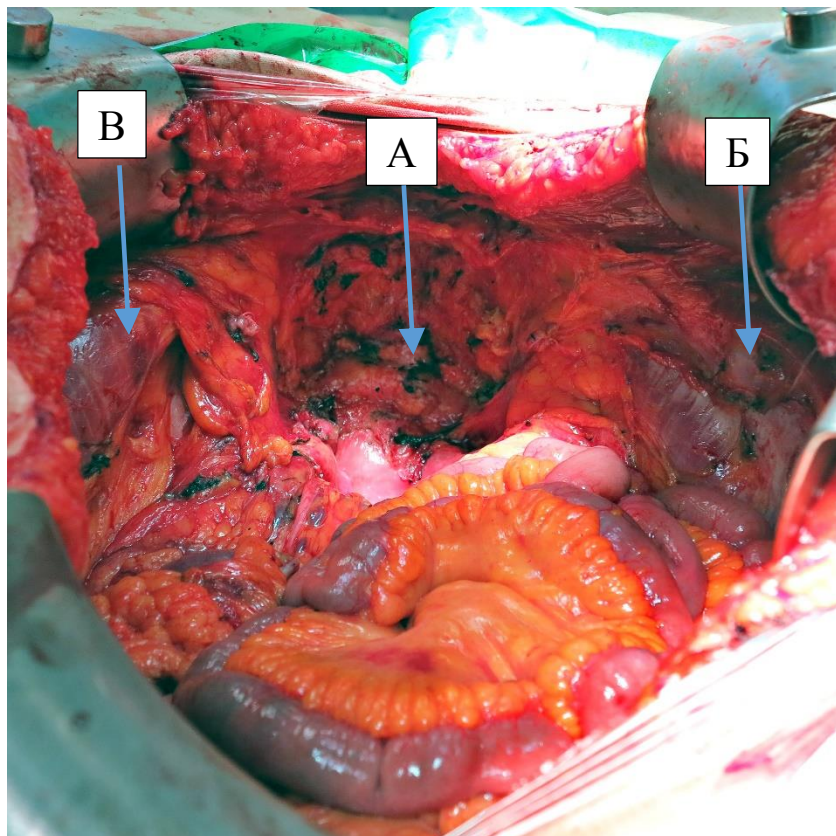


Рисунок 13. Интраоперационная фотография больной П., 68 лет, и/б № 1512-17. Вид брюшной полости после ЦО, в ходе которой удалена тазовая брюшина и брюшина флангов живота. А – полость таза после выполнения тотальной тазовой перитонэктомии, Б,В – деперитонизированные правый и левый фланги живота.

Тяжесть развития послеоперационных осложнений оценивали в соответствии с классификацией Clavien-Dindo (таблица 2) [21].

Таблица 2 — Тяжесть развития послеоперационных осложнений

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.

Продолжение таблицы 2

II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
IIIa	Вмешательство без общего обезболивания.
IIIb	Вмешательство под общим обезболиванием.
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:
IVa	Недостаточность одного органа.
IVb	Полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного.

*Геморрагический инсульт, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки.

2.6 Методы статистического анализа

Первичные данные больных вносили в специально разработанную базу данных в Microsoft Access 2013. При помощи теста Шапиро-Уилко оценивалось правильность распределения непрерывных данных. При параметрическом распределении рядов данных вычисляли среднюю и стандартное квадратическое отклонение. Для сравнения групп использовался критерий Стьюдента. При непараметрическом распределением непрерывных данных оценивали медианные показатели и квартили, а для сравнения применяли критерий Манна-Уитни. Бинарные данные сравнивали критерием χ^2 с поправкой Йетса при ожидаемых частотах более или равно пяти, в других ситуациях с использованием точного критерия Фишера. Для определения факторов, влияющих на исход, проводили логистическую регрессию, а результаты представляли отношением шансов (ОШ) и 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Для оценки выживаемости больных

применяли метод Каплан-Майер. Соx-регрессионный анализ использовался для установления факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость. Результаты представлены отношением рисков и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Сравнение групп проводили лог-ранговым тестом. Нулевую гипотезу отклоняли при ошибке первого рода равной или менее 5%. Для статистического анализа применялась программа Statistica 13.3 (Tibco, США).

Глава 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВИЧНЫХ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ И ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

3.1 Непосредственные результаты

Анализ непосредственных результатов первичных циторедуктивных операций и ГВБХТ проведен у 102 больных. Так, медиана продолжительности хирургического вмешательства оказалась равна 240 (200; 310) мин. при разбросе значений от 110 до 605 минут (Таблица 3). При этом, минимальное время операции было отмечено у пациента Т., 59 лет, и/б № 6087-12, перенесшего дистальную резекцию сигмовидной кишки, тазовую перитонэктомию по поводу рака дистальной трети сигмовидной кишки T4aN0M1b, синхронного карциноматоза с поражением тазовой брюшины (один регион) при минимальном значении карциноматозного индекса (ПКИ=2). Самой продолжительной была операция у больной А., 60 лет, и/б № 3667-17, оперированной по поводу рака восходящей ободочной кишки T4aN0M1b, распространенного синхронного карциноматоза с поражением 10 регионов брюшной полости, величиной ПКИ равной 18.

Медиана уровня интраоперационной кровопотери, оцениваемой анестезиологом, оказалась равна 150 (100;300)(50-1000) мл. Максимальный уровень кровопотери был зарегистрирован у пациентки Х., 65 лет, и/б № 3613-16, которая была оперирована по поводу рака восходящей ободочной кишки T4bN1bM1b, синхронного карциноматоза брюшины (ПКИ=21, поражено 13 регионов брюшной полости). Больной была выполнена комбинированная циторедуктивная операция в объеме колэктомии с операцией Гартмана, тотальной тазовой перитонэктомии с экстирпацией матки с придатками, спленэктомией, оментэктомией, удалением глиссоновой капсулы печени, перитонэктомией с обоих куполов диафрагмы и флангов живота.

Анализ сроков послеоперационного пребывания пациентов в стационаре установил, что медиана этого показателя была равна 12 (8;15)(5-85) дням. Причем, максимальный койко-день был зарегистрирован у пациентки, оперированной по поводу метакронного карциноматоза значительной распространенности (ПКИ=23, число зон поражения — 10). Развившаяся несостоятельность межкишечного анастомоза привела к череде других осложнений, и на 85 день после операции после массивной тромбоэмболии легочной артерии больная умерла, несмотря на все проводимые мероприятия тромбопрофилактики. Еще один (0,98%) больной погиб в ближайшем послеоперационном периоде после развития несостоятельности сигмо-ректального анастомоза. Таким образом, 30-дневная летальность была 1%, а трехмесячная летальность оказалась равной 2%.

Развитие послеоперационных осложнений произошло у 22(21,5%) из 102 больных. В 4 наблюдениях для ликвидации осложнений потребовалось выполнение релапаротомии (Таблица 3).

Таблица 3 — Непосредственные результаты циторедуктивных операций

Показатель	Значение
Продолжительность операции, Ме, мин.	240(200;310) (110-605)
Кровопотеря, Ме, мл	150 (100;300) (50- 1000)
Послеоперационный койко-день, Ме	12 (8;15) (5-85)
Частота послеоперационных осложнений, n (%)	22(21,5)
Повторные операции по поводу осложнений	4
Послеоперационная летальность, n(%)	2(2%)

Интраоперационной летальности не было (Таблица 4).

Всего развилось 40 осложнений у 22 больных. Причем, у 4 больных развились 2, у 2-х — 3, еще у 2-х— 4 осложнения. В двух случаях отмечено развитие 5 послеоперационных осложнений.

В соответствии с классификацией Clavien-Dindo все осложнения были разделены по степени тяжести и в зависимости от объема и характера мероприятий, направленных на их ликвидацию (Таблица 5).

Таблица 4 — Характер и частота послеоперационных осложнений

Характер	Количество (%) n=102
Интраоперационная летальность	0
Абсцесс зоны операции	2(2%)
Атония мочевого пузыря	1(1%)
Миелотоксичность	3(1%)
Псевдомембранозный колит	4(4%)
Мочевой перитонит	1(3%)
Нагноение раны	2(2%)
Несостоятельность межкишечного анастомоза	3(3%)
Парез ЖКТ	5(5%)
Периферический парез стопы	1(1%)
Пневмония	2(2%)
Сепсис	4(4%)
Скопление жидкости в брюшной полости	2(2%)
Тонкокишечный свищ	1(1%)
ТЭЛА	2(2%)
Полиорганная недостаточность	2(2%)

Продолжение таблицы 4

Правосторонний гидроторакс	3(3%)
Астенический синдром	2(2%)
Всего	40(39%)

Таблица 5 — Частота развившихся осложнений в зависимости от тяжести в соответствии с классификацией Clavien-Dindo

Степень осложнения	n(%)
I	4(4%)
II	13(13%)
IIIa	6(6%)
IIIb	4(4%)
IVa	10(10%)
IVb	3(2,5%)
V	2(2%)

Так, осложнения I степени по шкале Clavien-Dindo отмечены у 4(4%) больных. Нагноение послеоперационной раны в 2-х наблюдениях потребовало ее санации, включающей промывание растворами антисептиков, перевязок два раза в день. Периферический парез стопы и атония мочевого пузыря, развившиеся по 1 наблюдению в каждом случае, были скорректированы консервативными методами.

В 13(13%) наблюдениях развились осложнения II степени по шкале Clavien-Dindo. А именно: парез желудочно-кишечного тракта в 5 наблюдениях и гастростаз у одной больной потребовали назначения стимулирующей кишечную перистальтику терапии, энтерального и парентерального питания. Развитие клостридиального колита было отмечено у 4 пациентов анализируемой группы. Диагноз был установлен с учетом исследования кала или тонкокишечного отделяемого на токсины A, B *Cl. difficile*. Назначение этим пациентам комплексного лечения, включающего этиотропную антибактериальную

(ванкомицин, метронидазол), а также инфузионную, дезинтоксикационную терапию, позволило купировать данное осложнение во всех наблюдениях. Пневмония, осложнившая течение послеоперационного периода у 2-х пациентов, потребовала назначения антибактериальной и противовоспалительной терапии. Еще в одном наблюдении у больной после ЦО сформировался тонкокишечный свищ. Ведение этой больной осуществлялось с назначением полного парантерального питания, инфузионной и антибактериальной терапии, а также тромбопрофилактики.

Осложнения IIIа степени зарегистрированы у 6(6%) пациентов. Скопление жидкости в 2-х наблюдениях и абсцесс брюшной полости у 1-го больного после операции были успешно пунктированы под контролем УЗИ. Развившийся в одном случае экссудативный плеврит был разрешен при помощи плевральной пункции. Диагностированная на 14 сутки несостоятельность швов задней стенки мочевого пузыря у одной больной потребовала замены катетера и пролонгированной катетеризации. Осложнение было купировано и больная выписана из стационара на 36 день после ЦО. Еще у одной пациентки, оперированной по поводу рака прямой кишки на 11 см с синхронным карциноматозом, была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с формированием сигмо-ректального анастомоза и превентивной трансверзостомы. В послеоперационном периоде на 8 день развилась несостоятельность межкишечного анастомоза, что потребовало редренирования полости малого таза через ранее сформированную контрапертуру на промежности и проведения антибактериальной и противовоспалительной терапии, промываний полости малого таза растворами антисептиков. Осложнение было купировано.

Осложнения IIIб степени, потребовавшие выполнения релапаротомии, развились в 4(4%) наблюдениях. В одном случае причиной операции стал мочево́й перитонит вследствие попадания мочи в брюшную полость из эпицистостомы, наложенной во время циторедуктивной операции. Еще в одном наблюдении потребовалось вскрытие абсцесса в зоне резекции печени, осуществленной во время оперативного вмешательства по поводу рака

сигмовидной кишки T3N0M1b, перитонеального карциноматоза, метастазов рака в S2 и S6 сегменты печени. У двух пациентов экстренное оперативное вмешательство было выполнено в связи с развившейся несостоятельностью тонкокишечного и сигмо-ректального анастомозов. Оба пациента в дальнейшем погибли (осложнения V степени по Clavien-Dindo).

Осложнения IVa степени были зарегистрированы в 8(8%) наблюдениях. У 3-х пациентов после ЦО и ГВБХТ развилась миелотоксичность тяжелой степени, потребовавшая проведения интенсивной терапии, переливания компонентов крови, назначения стимуляторов лейкопоза. На фоне проводимого лечения состояние больных улучшилось, показатели крови нормализовались, и они были выписаны из стационара. У 2-х пациентов после обширных мультивисцеральных резекций послеоперационный период осложнился сепсисом. Проводимое консервативное лечение оказалось эффективным, пациенты были выписаны из стационара. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) произошла у 2-х больных. В одном случае развитие тромбоэмболии произошло на фоне сепсиса, причиной которого, по всей видимости, стало скопление жидкости в области левого поддиафрагмального пространства в зоне ранее выполненной спленэктомии и резекции диафрагмы. После дренирования этого образования, на фоне проводимого лечения состояние пациентки постепенно улучшалось, удалось полностью отменить вазопрессорную поддержку, наладить самостоятельное дыхание через трахеостому. Общее состояние на момент выписки было стабильно тяжелым. Имел место выраженный астенический синдром после 29 суток нахождения в отделении реанимации. Сила конечностей была равномерно выражено снижена с обеих сторон. Больная была выписана с переводом в реабилитационный центр для восстановления двигательной активности.

В другом наблюдении ТЭЛА стала причиной смерти больной. Данное осложнение произошло у пациентки после несостоятельности тонкокишечного анастомоза с последующим формированием тонкокишечного свища (описано ранее). Далее развилась полиорганная недостаточность (ПОН)- осложнения IVb степени.

Еще у одного больного, оперированного повторно по поводу абсцесса брюшной полости в зоне резекции печени (описан ранее) был диагностирован сепсис. Комплексное лечение, включающее 2 линии антибактериальной терапии, противовоспалительное лечение, санацию гнойного очага позволили достичь положительного результата. При наличии стерильной крови и достижении удовлетворительного состояния больной был выписан из стационара.

Анализ результатов показал, что зарегистрированы 3 осложнения IV степени. У одного больного с несостоятельностью сигморектального анастомоза (описана ранее) на фоне перитонита отмечено развитие сепсиса с полиорганной недостаточностью. Проводимая интенсивная терапия оказалась неэффективной и на 5-й день после операции произошел летальный исход (осложнение V степени).

Еще у одной больной полиорганная недостаточность развилась на фоне ТЭЛА, которой предшествовали несостоятельность тонкокишечного анастомоза, формирование наружного тонкокишечного свища с нагноением послеоперационной раны (описаны ранее). У этой больной также произошел летальный исход. Данный случай мы хотели бы представить в виде клинического примера, который иллюстрирует ситуацию, когда значительная распространенность перитонеального карциноматоза обусловила высокотравматичный характер циторедуктивной операции из-за необходимости мультивисцеральной резекции. Развившееся хирургическое осложнение в виде несостоятельности межкишечного анастомоза повлекло за собой целый ряд событий, которые привели к гибели больной.

Больная С., 65 лет, а/к №6694-16 обратилась в поликлинику ГНЦК 01.12.16 г. для решения вопроса о возможности закрытия колостомы.

Из анамнеза известно, что больная в экстренном порядке 16.06.2015 г. была оперирована в ЦРБ г. Видное Московской области по поводу рака сигмовидной кишки рТ4NxM0, осложненного кишечной непроходимостью. Пациентке была произведена резекция сигмовидной кишки по типу операции Гартмана с формированием внутрибрюшной сигмостомы. Через 10 дней после операции в связи с краевым некрозом стенки сигмовидной кишки в области колостомы

пациентке местным доступом выполнялась ее реконструкция. В дальнейшем послеоперационный период протекал без осложнений, в удовлетворительном состоянии больная была выписана из стационара на 25 день после операции, проведенной по поводу кишечной непроходимости.

Данные патоморфологического исследования удаленного препарата указывали лишь на то, что опухоль была представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой, прорастающей все слои кишечной стенки. Однако в протоколе операции узлы брыжейки сигмовидной кишки описывались как увеличенные, плотные, что заставило подозревать их метастатическую природу.

Далее онкологом по месту жительства больной была проведена адъювантная химиотерапия (8 курсов по схеме XELOX). В июне 2016 года пациентка впервые обратилась в поликлиническое отделение ГНЦК. При обследовании, с учетом данных ранее выполненной ПЭТ-КТ, информации о генерализации злокачественного процесса не получено. При колоноскопии отключенных отделов кишки патологических изменений не выявлено, функционирующие отделы не осматривались из-за стеноза стомы до 8 мм. Решение вопроса о реконструктивной операции по семейным обстоятельствам было отложено на полгода.

При обращении в декабре 2016 года пациентка предъявляла жалобы на наличие сигмостомы, трудности в уходе за ней, учитывая наличие парастомальной грыжи. При осмотре — общее состояние было удовлетворительным, сознание ясным, положение активным.

Кожные покровы имели розовую окраску. Периферические узлы были не увеличены. При аускультации грудной клетки дыхание — везикулярное, хрипы не выслушивались. Тоны сердца — приглушены, шумы не выслушивались, при этом ритм сердца был правильным. ЧСС — 72 уд/мин., а ЧД — 18 в мин.

Затруднений при мочеиспускании больная не отмечала. Поколачивание поясничных областей было безболезненным с обеих сторон.

При осмотре язык был влажный, без налета. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. По средней линии имелся послеоперационный рубец до 25 см длиной без признаков воспаления. В левом мезогастррии по передней аксилярной линии в проекции косой мышцы живота обращала на себя внимание одноствольная сигмостома, втянутая, суженная до 8 мм в диаметре за счет рубцовых изменений кожи. При натуживании в области стомы было заметно выпячивание, размерами 5x5 см — параколостомическая грыжа. Пальцевое исследование было невозможно, так как стома с трудом пропускала кончик пятого пальца. Перистомальная кожа повреждений не имела, в положении пациентки сидя отмечалась втянутость нижней полуокружности стомы.

При влагалищном исследовании культя влагалища была рубцово изменена, инфильтратов в полости малого таза не определялось (в анамнезе у больной была экстирпация матки с придатками по поводу миомы).

Перианальная область была не изменена. При пальцевом исследовании прямой кишки и анального канала — тонус сфинктера и волевые усилия удовлетворительные. Ректороманоскопия: была осмотрена отключенная прямая кишка до уровня 13 см, слизистая была гиперемирована, тусклая, сосудистый рисунок смазан, что свидетельствовало о наличии у больной признаков диверсионного колита.

Больной было проведено клинико-инструментальное обследование. При колоноскопии от 09.12.16: колоноскоп был проведен в отключенную кишку на 20 см. Просвет отключенной кишки не изменен, слизистая оболочка с участками гиперемии, розовая, слегка ранима при контакте с аппаратом. Сформированный купол культи располагался на 20 см от края ануса по отметкам на аппарате. Колоноскоп через сигмостому в функционирующие отделы ободочной кишки провести не удалось из-за сужения отверстия стомы до 0,8 см. При гастроскопии от 18.01.17: видеогастроскоп был проведен за глоточное кольцо. Пищевод проходим, слизистая розовой. На расстоянии 25 см от края резцов имелось полиповидное образование до 0,3 см в диаметре, бледно-розового цвета.

Сосудистый рисунок слизистой желудка был не изменен, перистальтика прослеживалась, кардия смыкалась не полностью. В препилорическом отделе был визуализирован рубец 0,6x0,6 см на приподнятом гиперемированном основании, сосудистый рисунок не изменен. Привратник расположен центрально, смыкался. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, слизистая — розовая с участками гиперемии, разрыхлена. Двенадцатиперстная кишка была осмотрена до нижнего изгиба — рельеф и просвет не деформированы, слизистая розовая, область фатерова соска не изменена.

При КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза от 21.12.16 обращали на себя внимание следующие изменения: в передней брюшной стенке в области левого мезогастрия по передней аксиальной линии определялась сигмостома, с признаками выраженного сужения. Парастомально, по медиальному краю стомы, с вовлечением стенок престомаляльного сегмента кишки, определялось очаговое образование с неровным, тяжистым контуром, прорастающее брюшину, предбрюшинную клетчатку, апоневроз, мышцы передней брюшной стенки, размерами 4x5 см (Рисунок 14). В передней брюшной стенке в области гипогастрия определялся конгломерат сливных опухолевых узлов с неровными, тяжистыми контурами, размерами 7,1x3,2 см, вовлекающий петлю тонкой кишки. Обнаруженные узлы на отдельных участках прорастали предбрюшинную клетчатку, апоневроз, косые мышцы живота. Метастазов рака в легких и печени не визуализировалось. Выявленные изменения были трактованы, как метастатическое поражение париетальной брюшины и мягких тканей передней брюшной стенки с вовлечением тонкой и сигмовидной кишки.

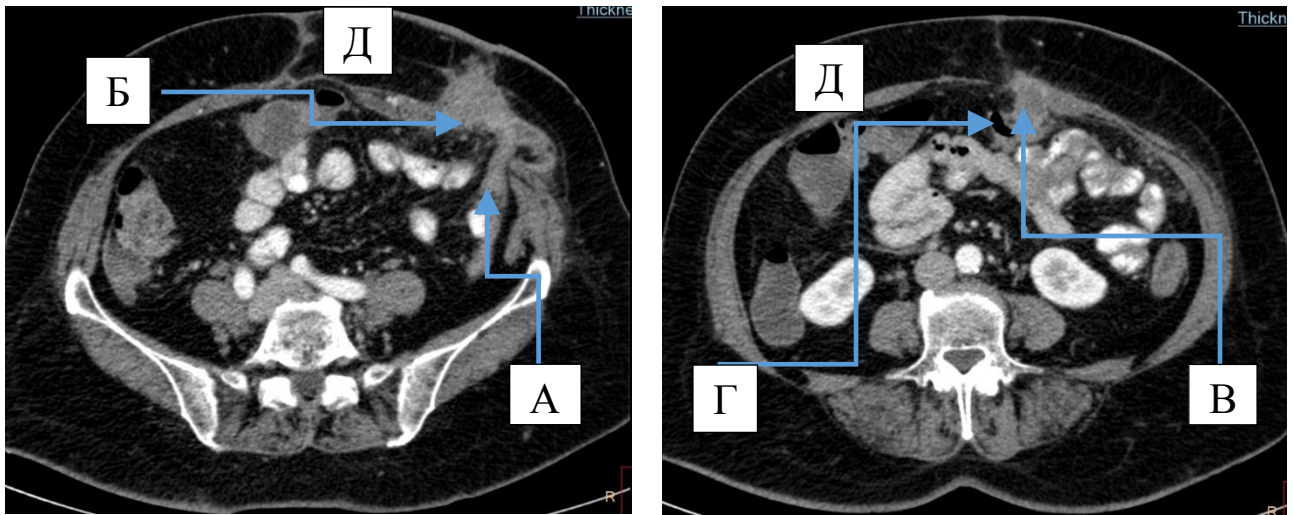


Рисунок 14 — Компьютерные томограммы брюшной полости больной С. а/к, №6694-16: А — сигмовидная кишка (престомальный отдел); Б — сливные карциноматозные узлы в области сигмостомы; В — карциноматозный узел, врастающий в петлю тонкой кишки и переднюю брюшную стенку; Г — тонкая кишка; Д — передняя брюшная стенка

При МРТ брюшной полости от 18.01.17 г. обнаружено, что в области стомы, расположенной в левой мезогастральной области, по верхней границе, определялось узловое образование 4,9x3,2 см, вероятно с наличием воспалительного компонента. По передней брюшной стенке в проекции S1 определялся конгломерат опухолевых узлов общими размерами 9,2x2,6 см, который вовлекал париетальную брюшину, пучки прямой мышцы живота и на отдельном — участке петлю подвздошной кишки. В брыжейке подвздошной кишки были выявлены мелкие узловые образования, числом более 5 и размерами до 0,8 см. Также, проксимальнее, в мезогастральной области выявлялся узел размерами 3,1x2,1 см, вовлекающий париетальную брюшину, прямые мышцы живота. Медиальнее и в прилежащей клетчатке на данном уровне определялись мелкие узлы, числом более 6 и размерами до 0,7 см.

В анализах крови имелось повышение уровня РЭА до 16,2 нг/мл. Других отклонений от нормальных значений в клиническом и биохимическом анализах крови, а также анализе мочи, выявлено не было.

Таким образом, на основании данных обследования больной был установлен предоперационный диагноз: Рак сигмовидной кишки pT4N1M0. Метастатический карциноматоз брюшины. Состояние после резекции сигмовидной кишки по типу операции Гартмана от 16.06.15 г по поводу рака сигмовидной кишки pT4N1M0, осложненного кишечной непроходимостью. Состояние после 8 курсов химиотерапии по схеме XELOX. Стриктура сигмостомы, параколомическая грыжа.

Учитывая наличие у больной метастатического карциноматоза, по данным КТ и МРТ органов брюшной полости и малого таза, преимущественно локализованного в области престомального отдела сигмовидной кишки с угрозой нарушения кишечной проходимости, а также в левых отделах живота, было решено больную оперировать.

В плановом порядке 25.01.17 г. под комбинированным обезболиванием после выполнения срединной лапаротомии было установлено, что опухолевые узлы, прорастающие в переднюю брюшную стенку и образующие конгломерат размером 5x7 см, исходят из большого сальника. Для осуществления адекватного доступа в брюшную полость первым этапом была произведена резекция передней брюшной стенки в пределах здоровых тканей с иссечением опухолевых узлов. При дальнейшей ревизии в брюшной полости отмечался выраженный спаечный процесс: петли тонкой кишки были фиксированы в полости малого таза и между собой. Произведен тотальный адгезиолизис. Выполнена ревизия, при которой в области сигмостомы выявлен крупный опухолевый узел, размерами 4x5 см, состоящий из сливных новообразований и вовлекающий престомальный отдел сигмовидной кишки. В полости малого таза имелись опухолевые узлы до 2,5 см в диаметре, в том числе на культе прямой кишки определялся узел до 3 см в диаметре. В области левого бокового канала — множество узлов до 0,5 см в диаметре, в правой подвздошной области имелся узел до 0,5 см в диаметре, в подпеченочном пространстве — множество узлов до 2,5 см в диаметре. На правом куполе диафрагмы также были обнаружены множественные опухолевые узлы от 0,5 до 2,5 см в диаметре. По всей площади большого сальника имелись

множественные, местами сливные, опухолевые узлы размерами до 4 x 6 см. На брыжейке и стенке тонкой кишки также было обнаружено множество опухолевых узлов до 2,5 см в диаметре, при этом максимально был поражен участок подвздошной кишки длиной 1 м 15 см, начинающийся в 1 м 30 см от связки Трейтца и заканчивающийся в 50 см от илеоцекального угла. Острым путем иссечены 3 опухолевых узла из различных областей брюшной полости и отправлены на срочное патоморфологическое исследование. Результат — метастазы аденокарциномы. Суммарный ПКИ составил 23 балла. Все описанные опухолевые узлы были резектабельны, проведен интраоперационный консилиум, по-решению которого больной произведена комбинированная оментэктомия с резекцией передней брюшной стенки, резекция 1,15 м тонкой кишки с формированием тонко-тонкокишечного анастомоза аппаратом, резекция сигмовидной кишки с ликвидацией сигмостомы и резекцией передней брюшной стенки, реколостомия, резекция культи прямой кишки, правая верхняя, левая боковая и тотальная тазовая перитонэктомия. Во время оперативного вмешательства был осуществлен полный объем циторедукции. Операция завершена внутрибрюшной химиотерапией — через дренажи в брюшную полость был введен Митомицин 40 мг в 1200 мл 1,5% раствора глюкозы, подогретый до 42 градусов. Экспозиция составила 2 часа.

До 05.02.2017 г. послеоперационный период протекал без осложнений. По дренажам из брюшной полости ежедневно отмечалось отхождение серозного отделяемого до 300 мл. На 12-е послеоперационные сутки выявлено поступление кишечного содержимого по дренажу, стоящему в правой подвздошной области. В экстренном порядке пациентка была оперирована. После релапаротомии установлено, что в брюшной полости имеет место выраженный рубцово — спаечный процесс, при котором невозможно дифференцировать границы между органами. От разделения спаек было решено отказаться из-за угрозы повреждения петель тонкой кишки. С большими техническими трудностями была ревизована зона тонко-тонкокишечного анастомоза, сформированного ранее аппаратом и прилежащая к лапаротомной ране. В области механического шва был обнаружен

дефект кишечной стенки до 0,5 см в диаметре, из которого поступало тонкокишечное содержимое. Принимая во внимание создавшуюся ситуацию, решено выполнить ушивание дефекта тонкой кишки и дренирование брюшной полости, что и было произведено. В послеоперационном периоде пациентка находилась в тяжелом состоянии в отделении реанимации с явлениями дыхательной недостаточности. В связи с нагноением послеоперационной раны ежедневно производилось ее промывание растворами антисептиков. Была назначена антибактериальная, инфузионно-трансфузионная, гастропротективная терапия, больная получала парентеральное питание. 13.02.2017 г. после коррекции дыхательных, водно-электролитных нарушений пациентка была переведена в клиническое отделение. У больной отмечалось снижение количества отделяемого по дренажам из брюшной полости, однако 22.02.2017 г. на 9 день после экстренной операции, вновь отмечено поступление химуса по всем дренажам в общем количестве 100 мл. От оперативного вмешательства было решено воздержаться, несмотря на угрозу формирования наружного тонкокишечного свища. При этом была продолжена консервативная терапия, включающая полное парентеральное питание. С учетом того, что у пациентки сохранялись явления интоксикации, метаболических нарушений и артериальной гипертензии неоднократно проводилась коррекция терапии: антибактериальной с учетом чувствительности посевов отделяемого по дренажам из брюшной полости, а также коррекция метаболических и электролитных нарушений. С 06.03.17 г. пациентка переведена на энтеральное питание. 13.03.17 г. все дренажи были удалены из брюшной полости. В правой и левой подвздошных областях сформировалось по 2 свищевых отверстия, диаметром до 1,5 см каждое, по ним отходило тонкокишечное отделяемое. 17.03.2017 г. в средней трети послеоперационного рубца в околопупочной области открылось еще одно свищевое отверстие со скудным тонкокишечным отделяемым. Для защиты кожи на области свищевых отверстий были наклеены калоприемники.

26.03.2017 г. пациентка стала отмечать отеки стоп и голени до нижней трети справа. При срочном УЗИ глубоких и поверхностных вен нижних конечностей с

использованием доплеровского датчика признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей выявлено не было. Имелись УЗ-признаки двухстороннего лимфостаза в подкожной клетчатке нижней трети голени и стоп.

29.03.2017 г. у пациентки отмечено усиление отечности левой нижней конечности до верхней трети бедра при сохранении прежней картины справа. При ультразвуковом ангиосканировании с доплерографией и цветовым картировании кровотока периферических вен нижних конечностей и нижней полой вены — у пациентки выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей, достоверных признаков тромботического поражения тазовых вен не выявлено. Пациентке сосудистым хирургом была рекомендована и проводилась антикоагулянтная терапия — фраксипарин 0,6 x 2 раза/день п/к, применение компрессионного трикотажа без выраженного клинического эффекта с течением времени.

Несмотря на проводимое лечение, 19.04.2017 г. в 22:00 отмечено ухудшение состояния пациентки. Кожные покровы больной были сухие, бледные, цианотичные, обращала на себя внимание синюшность верхней половины тела, выраженная одышка, до 36 в 1 мин. Аускультативно выслушивалось везикулярное дыхание, ослабленное с обеих сторон. При дыхании атмосферным воздухом Sat O₂ была снижена — 92%. Гемодинамика оставалась стабильной, тоны сердца приглушены, ритм правильный. В то же время у больной развилась отмечалась артериальная гипотензия — АД — 95/60 мм.рт.ст., ЧСС — 84 в мин. Развившееся состояние было расценено, как ТЭЛА. Пациентка по дежурству была переведена в отделение реанимации. Несмотря на проводимое интенсивное лечение возникла необходимость интубации больной для проведения искусственной вентиляции легких, присоединилась печеночная и почечная недостаточность. 20.04.2017 г. на фоне нарастающих явлений сердечно-сосудистой недостаточности больная умерла.

Анализируя данный клинический пример, необходимо констатировать, что, по-всей видимости, были превышены показания к выполнению циторедуктивной операции. В то же время, распространенность карциноматоза, оцененная до операции при помощи рентгенологических методов, оказалась существенно

меньше фактической, которая была установлена во время операции. Выполнение лапаротомии у этой больной сопровождалось резекцией передней брюшной стенки в силу распространенности метастатического ПК, а для осуществления полноценной ревизии потребовался тотальный адгезиолизис. Таким образом, установить реальное ПКИ без прохождения «точки невозврата» в данной ситуации было невозможно. Оглядываясь назад, можно сказать, что именно несостоятельность тонкокишечного анастомоза, развившаяся на 12 послеоперационный день, стала тем самым пусковым механизмом, запустившим каскад осложнений, которые в итоге привели больную к летальному исходу. Вопрос же: «изменило ли бы ситуацию решение произвести полный адгезиолизис во время экстренной операции, разобщение или экстериоризацию тонкокишечного анастомоза?» останется без ответа. Не ясно, как поступать в подобной ситуации в будущем, принимая во внимание все риски повреждения петель тонкой кишки, связанные с разделением тотального рубцово-спаечного процесса после мультивисцеральной резекции со значительной по объему перитонэктомией.

3.2 Факторы, ассоциированные с развитием послеоперационных осложнений у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией

Для выделения факторов высокого риска развития осложнений при проведении циторедуктивных операций с ГВБХТ был проведен однофакторный и многофакторный анализ. В анализ включены следующие факторы: пол и возраст больного, синхронность ПК, число зон поражения, значение критерия Т, величина ПКИ, длительность операции и уровень кровопотери, локализация первичной опухоли в ободочной кишке, наличие внебрюшинных метастазов. При этом, количественные признаки: длительность операции, уровень кровопотери, величина ПКИ, число зон поражения, глубина прорастания опухолью кишечной

стенки (критерий T) были приведены к бинарным значениям при помощи ROC-кривой (Рисунок 15, Рисунок 16, Рисунок 17, Рисунок 18, Рисунок 19).

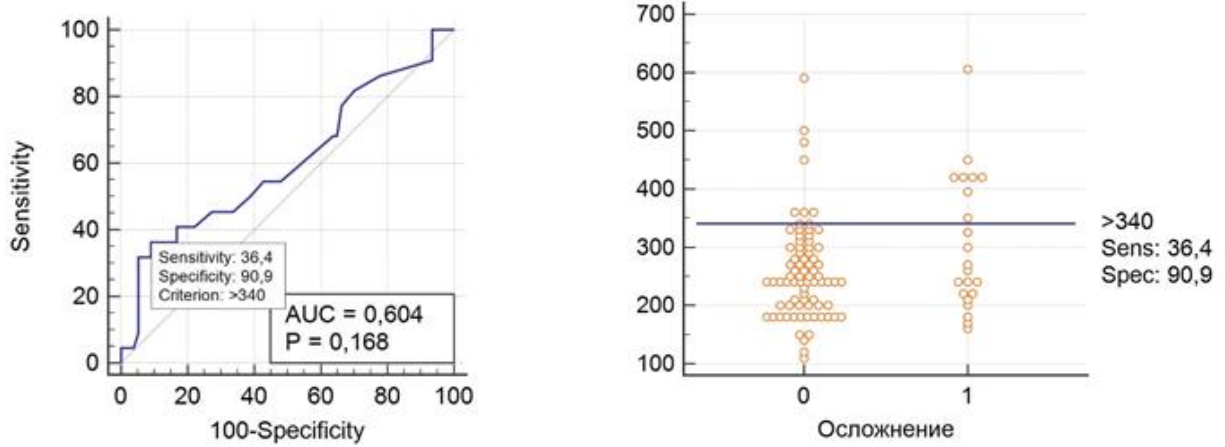


Рисунок 15 — ROC-кривая и точечная диаграмма зависимости между длительностью ЦО и частотой развития осложнений. Площадь под кривой 0,604 ($p=0,168$)

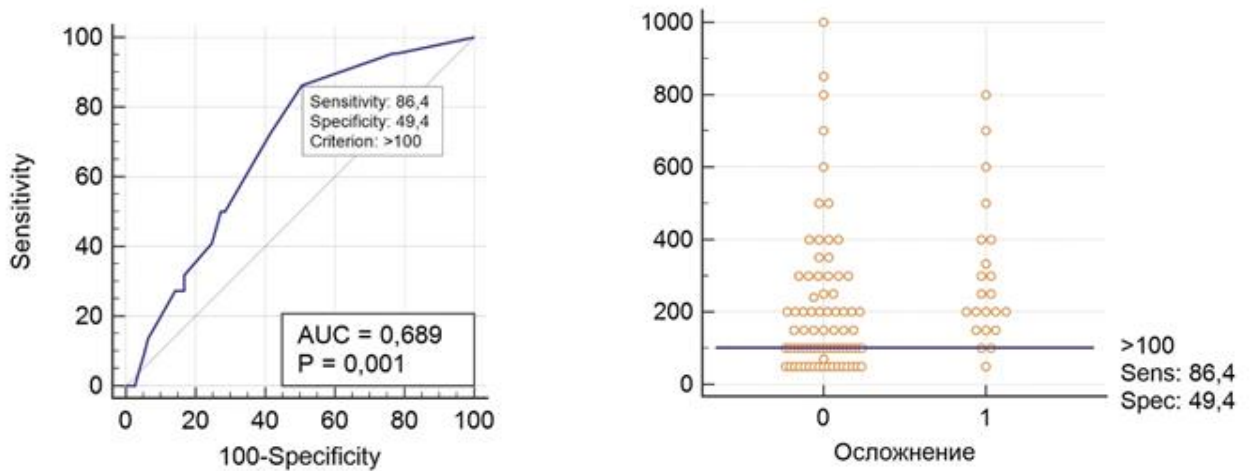


Рисунок 16 — ROC-кривая и точечная диаграмма зависимости между уровнем интраоперационной кровопотери и частотой развития осложнений. Площадь под кривой 0,689 ($p=0,001$)

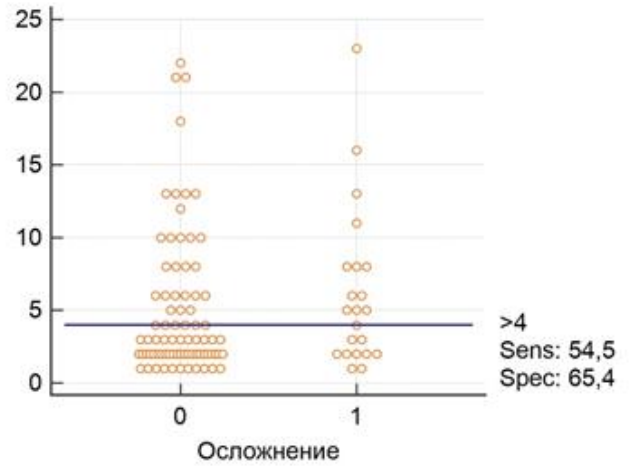
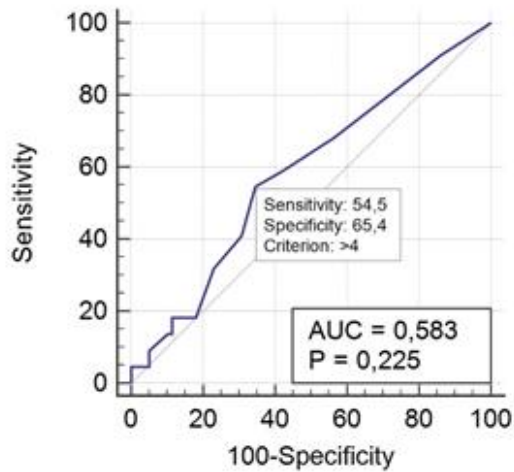


Рисунок 17 — ROC-кривая и точечная диаграмма зависимости между величиной ПКИ и частотой развития осложнений. Площадь под кривой 0,583 ($p=0,225$)

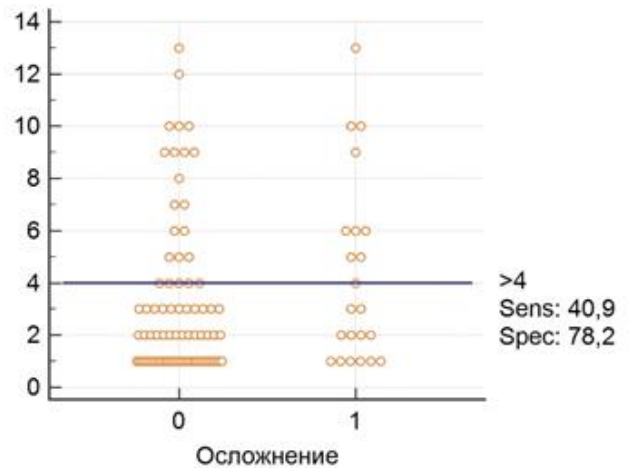
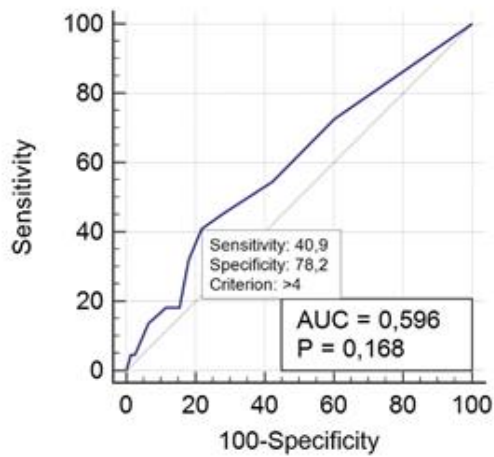


Рисунок 18 — ROC-кривая и точечная диаграмма зависимости между числом зон поражения и частотой развития осложнений. Площадь под кривой 0,596 ($p=0,168$)

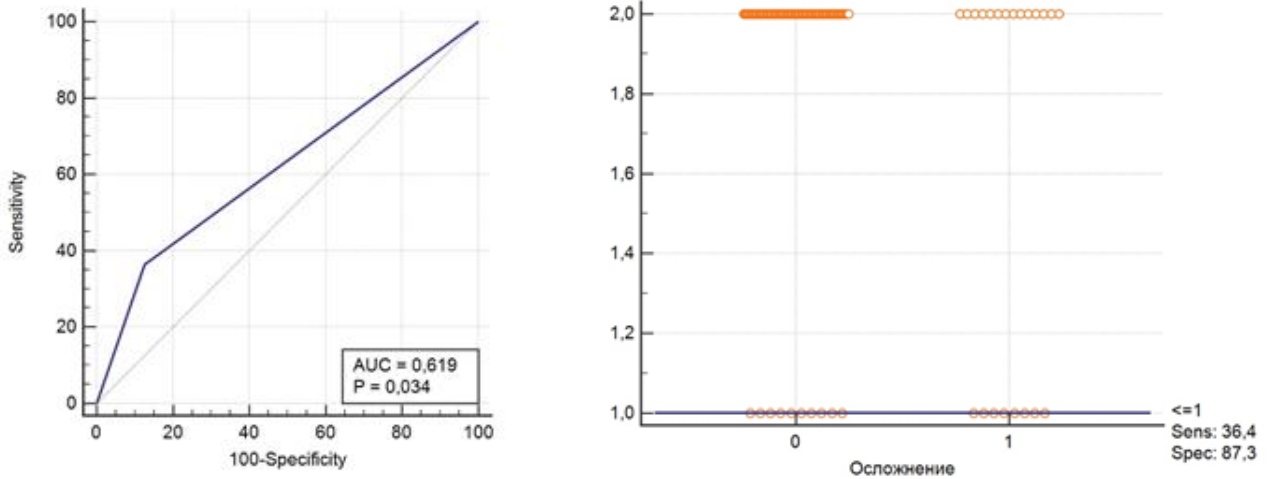


Рисунок 19 — ROC-кривая и точечная диаграмма зависимости между глубиной прорастания опухоли кишечной стенки (критерий T) и частотой развития осложнений. Площадь под кривой 0,619 ($p=0,034$)

Проведенный однофакторный анализ обнаружил, что длительность операции более 340 мин. (ОШ 5,7; ДИ 95%:1,8-18,3), величина ПКИ более 4 (ОШ 3,2; ДИ 95%:1,2-8,8), уровень интраоперационной кровопотери более 100 мл (ОШ 6,1; ДИ 95%:1,7-22,6), и значение критерия T3 (ОШ 3,9; ДИ 95%:1,3-11,6) являются факторами, связанными с повышенной вероятностью развития осложнений в послеоперационном периоде (таблица 6).

Таблица 6 — Результаты однофакторного и многофакторного Сох-регрессионного анализа различных факторов на развитие послеоперационных осложнений.

Фактор	Послеоперационные осложнения			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ ДИ 95%	p	ОШ ДИ 95%	p
Пол м/ж	2,42 (0,9-6,2)	0,07		
Возраст	1,0 (0,9-1,03)	0,07		

Продолжение таблицы 6

Синхронность ПК синхронный/метахронный	2,3 (0,8-6,7)	0,13		
Число зон поражения $\leq 4 / > 4$	2,5(0,9-6,8)	0,076		
Критерий Т Т3/Т4а-Т4б	3,9(1,3-11,6)	0,015	5,3(1,5-19,3)	0,01
ПКИ $\leq 4 / > 4$	3,2(1,2-8,8)	0,02		
Длительность операции $\leq 340 / > 340$ мин.	5,7(1,8-18,3)	0,003		
Кровопотеря $\leq 100 / > 100$ мл	6,1(1,7-22,6)	0,006	4,5(1,0-20,1)	0,047
Локализация первичной опухоли в ободочной кишке Правые/левые отделы	1,7(0,6-4,8)	0,28		
Внебрюшинные метастазы РТК	0,6(0,2-1,9)	0,41		

В то же время, многофакторный анализ установил влияние лишь двух факторов, ассоциированных с повышенным риском развития послеоперационных осложнений: величины кровопотери (ОШ 4,5; ДИ 95%:1,02-20,1) и опухоли, глубина прорастания которой кишечной стенки описывается критерием Т3 (ОШ 5,3; ДИ 95%:1,5-19,3).

Таким образом, уровень кровопотери может являться показателем, косвенно свидетельствующем о травматизме оперативного вмешательства, неизбежно увеличивающим частоту послеоперационных осложнений. Большая частота осложнений, связанная с критерием Т3, по-нашему мнению, объясняется большей активностью и стремлением хирурга достичь полной циторедукции при относительно небольшой по размерам первичной опухоли.

Глава 4. ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАРЦИНОМАТОЗОМ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ОПЕРАЦИИ С ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

4.1 Адьювантная химиотерапия у больных раком толстой кишки, оперированных по поводу перитонеального карциноматоза

Через 4-5 недель в соответствии с программой лечения всем больным РТК с ПК после циторедуктивной операции было запланировано проведение 8-12 курсов адьювантной химиотерапии (АХТ). При прогрессировании заболевания решался вопрос о дальнейшей тактике лечения в каждой конкретной ситуации. При изолированном рецидиве карциноматоза в брюшной полости без наличия отдаленных метастазов рассматривался вопрос о возможности и целесообразности выполнения повторной циторедуктивной операции. В случае диссеминированного возврата заболевания отдавалось предпочтение проведению второй линии адьювантной химиотерапии (Рисунок 20).

Из 100 выживших больных, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ, первая линия СХ была проведена у 82 (82%) пациентов — у 68 больных без осложнений и у 14 пациентов, в послеоперационном периоде у которых произошло развитие осложнения.

У 9(9%) больных химиотерапия не была проведена в силу различных причин (Таблица 7). Так, у 6 пациентов СХ первой линии не была проведена по причине развития послеоперационных осложнений. В одном наблюдении это был абсцесс в зоне резекции печени, потребовавший длительного лечения, сначала при помощи пункций под контролем УЗИ, а, затем, дренирующей операции, сопровождавшейся повторным вхождением в брюшную полость. Мочевой перитонит, развившийся из-за несостоятельности швов мочевого пузыря в другом наблюдении, потребовал экстренной релапаротомии и длительной реабилитации.

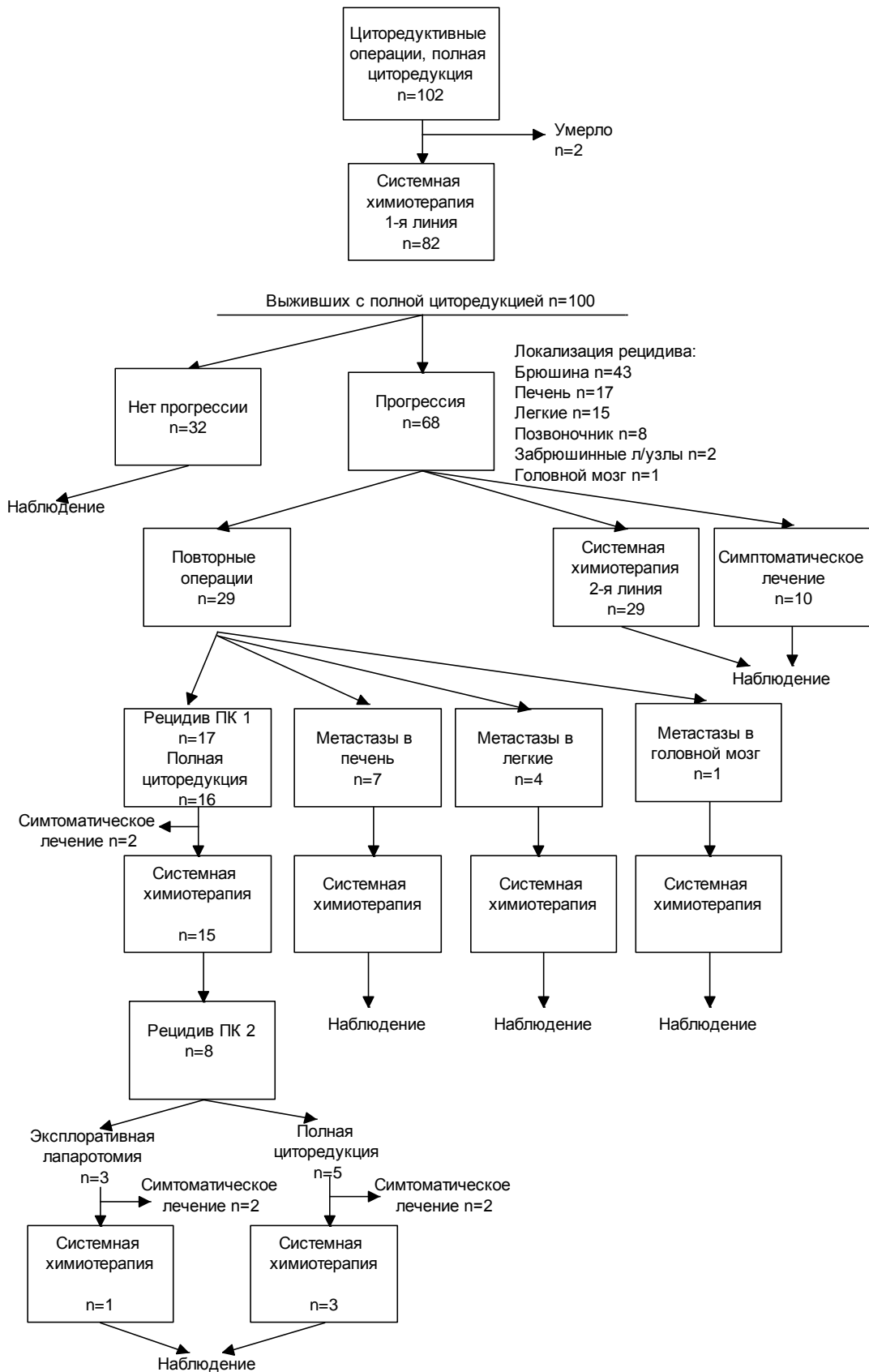


Рисунок 20 — Схема ведения больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом после выполнения циторедуктивной операции с внутривнутрибрюшной химиотерапией

Таблица 7 — Причины отказа от первой линии СХ

Причины	Циторедуктивные операции n=9
1. Послеоперационные осложнения:	6
Абсцесс зоны резекции печени	1
Мочевой перитонит	1
Астенический синдром	2
Нарушение функции почек	1
Миелотоксичность	1
2. Отказ больного от химиотерапии	3

У одного пациента, перенесшего ЦО и ГВБХТ, после выписки из стационара отмечено нарушение функции почек, сопровождавшееся значительным повышением уровня креатинина, что не позволило провести ему лекарственное противоопухолевое лечение. Время, потребовавшееся для ликвидации осложнений у этих пациентов, превысило положенные сроки начала химиотерапии более, чем на 2 месяца. Миелотоксичность, развившаяся как осложнение ГВБХТ, еще у одной пациентки стала причиной отказа от СХ. У одной пациентки, перенесшей травматичную циторедуктивную операцию по поводу распространенного ПК (ПКИ=21), в послеоперационном периоде развилась выраженная астения, не позволившая провести химиотерапию. Еще одна больная после ЦО по поводу метастатического ПК, осложнившейся развитием сепсиса и ТЭЛА, не получала СХ в связи с выраженной астенией в послеоперационном периоде и необходимостью проведения реабилитации в специализированном медицинском Центре. Трое больных отказались от проведения СХ. Сведения о СХ еще у 9 пациентов отсутствуют.

Анализ сроков начала первой линии СХ показал, что медиана времени от выполнения ЦО до начала проведения химиотерапии составила 1(0,97;1,4) месяц. Причем в ситуациях, когда течение послеоперационного периода сопровождалось развитием осложнений, этот показатель был выше, чем у больных с гладким течением — 1,4(1,2;1,9) и 1(0,93;1,3) мес., соответственно. Различия в показателях оказались статистически значимыми ($p=0,002$).

Анализ режимов проведения первой линии СХ показал, что в подавляющем числе наблюдений это были оксалиплатин содержащие схемы: FOLFOX и XELOX — в 30(36,7%) и 33(40,2%) из 82 случаев, соответственно (Таблица 8). Реже применялся капецитабин в монорежиме — 11(13,5%) наблюдений. Схема Мейо применена в 3(3,6%) случаях. У одной (1,2%) больной, оперированной по поводу метастазов ПЖ и получавшей ранее химиотерапию в режиме FOLFOX после операции по поводу первичной опухоли, проводилась СХ по схеме XELIRI. Еще в 4 наблюдениях при наличии внебрюшинных метастазов была назначена химиотерапия с включением в схему лечения моноклональных антител.

Таблица 8 — Режимы СХ первой линии

Режим СХ	n=82
FOLFOX	30(36,7%)
XELOX	33(40,2%)
Капецитабин	11(13,5%)
Мейо	3(3,6%)
XELIRI	1(1,2%)
Иринотекан+панитумумаб	1(1,2%)
Иринотекан+эрбитукс	1(1,2%)
FOLFOX+бевацизумаб	1(1,2%)
Капецитабин+бевацизумаб	1(1,2%)

Анализ продолжительности проведения первой линии СХ показал, что медианное значение этого показателя было равно 5,4(4,1;6,1) месяца. В группе больных с осложнениями и без осложнений он статистически значимо не различался — 5,3(5;6,1) и 5,5(4;6,1) месяца, соответственно ($p=0,82$). Медиана числа курсов химиотерапии составила 8(6;12). При развитии послеоперационных осложнений и без них этот показатель был также равен 8(6;12). Статистически значимых различий по числу курсов СХ у больных с осложнениями и без них не обнаружено ($p=0,7$).

У 29 из 82 пациентов, получавших первую линию СХ, проводилась вторая линия СХ (Таблица 9). Большинство больных получали СХ с включением в схему моноклональных антител — 19(65,5%) из 29 больных. Медиана продолжительности 2-й линии составила 6,1(5;7)(1,6-22) мес., а число курсов — 8(8;12)(2-16).

Таблица 9 — Режимы СХ второй линии

Режим СХ	n=29
FOLFIRI+бевацизумаб	8(27,7%)
Иринотекан+бевацизумаб	5(17,3%)
FOLFIRI	5(17,3%)
XELOX	3(10,5%)
FOLFOX	1(3,4%)
FOLFOX+панитумумаб	1(3,4%)
XELIRI+бевацизумаб	1(3,4%)
XELOX+бевацизумаб	1(3,4%)
FOLFIRI+цетуксимаб	1(3,4%)
Капецитабин+бевацизумаб	1(3,4%)
Капецитабин	1(3,4%)
Эрбитукс	1(3,4%)

4.2 Рецидив рака у больных, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией по поводу перитонеального карциноматоза

У 68(68%) из 100 выживших больных, перенесших ЦО с ГВБХТ, был диагностирован возврат заболевания. Медиана времени от момента первичной операции по поводу ПК до диагностики рецидива оказалась равна 11(6,6;16,2) мес. Причем, у 43(63%) из 68 больных был выявлен рецидив ПК. Реже возврат заболевания развился в печени (n=17), легких (n=15), забрюшинных лимфатических узлах (n=8), в телах позвонков (n=2) и головном мозге (n=1).

Причем у 51(75%) пациента рецидив заболевания диагностирован только в одном органе, у 16(23,5%) — в 2-х, и у одного пациента (2,5%) зарегистрированы 3 локализации рецидива болезни.

По поводу возврата заболевания из 68 больных было оперировано 29(42,6%) пациентов. Так, 17 больных перенесли вмешательства по поводу рецидива карциноматоза брюшины, 7 пациентов — по поводу метастазов в печень, 4 — в легкие (см. Рисунок 20). Одна пациентка была оперирована нейрохирургами по поводу метастаза рака в головной мозг (Таблица 10). У 18 больных с рецидивом ПК проводилась системная химиотерапия, в 8 наблюдениях — симптоматическое лечение.

По поводу метастазов в печень в 9 и 1 наблюдении проводилась химиотерапия и симптоматическое лечение, соответственно. В связи с наличием метастазов в легких 9 пациентов получали СХ, а двое -симптоматическое лечение. Метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, диагностированное у 8 пациентов, стало причиной назначения СХ шести пациентам, симптоматическое лечение проводилось 2 больным. Метастазы рака в тела позвонков, выявленные у 2 пациентов, потребовали назначения лучевой терапии в качестве симптоматического лечения.

Таблица 10 — Лечебная тактика в зависимости от локализации рецидива

Локализация рецидива	Операция	ХТ	Симптоматическое лечение
Брюшина	17	18	8
Печень	7	9	1
Легкие	4	9	2
Забрюшинные лимфоузлы	-	6	2
Позвоночник	-	-	2
Головной мозг	1	-	-
Всего	29	42	15

4.3 Лечение больных с рецидивом перитонеального карциноматоза

У 43(43%) из 100 больных РТК с ПК, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ, развился возврат ПК. Причем медиана времени от момента выполнения ЦО по поводу ПК до возникновения рецидива ПК составила 11,2 (9,3;17,1) (4-31,5) мес. Повторно оперировано 17 (39,5%) из 43 больных с возвратом карциноматоза.

Из 26 больных, которые не были оперированы по поводу рецидива ПК причиной отказа от операции стало наличие у пациентов внебрюшинных метастазов в 11 наблюдениях (Таблица 11), распространенный характер ПК в 7 случаях, и тяжесть состояния у 8 пациентов.

Из 17 пациентов, перенесших операции по поводу возврата ПК, было 11(65%) женщин и 6(35%) мужчин. Медиана возраста в этой группе пациентов составила 62(53;69)(36-76) года. После лапаротомии в одном наблюдении от выполнения циторедуктивной операции было решено отказаться из-за массивного карциноматозного поражения петель тонкой кишки, индекс перитонеального карциноматоза в этом наблюдении был равен 8.

Таблица 11 — Локализация внебрюшинных метастазов у больных, которым не была выполнена ЦО по поводу рецидива ПК

Локализация метастазов	n=11
Легкие	5
Печень	4
Забрюшинные лимфоузлы	1
Позвонки	1

Оперативное вмешательство было ограничено эксплоративной лапаротомией, а в дальнейшем назначена системная химиотерапия в режиме FOLFIRI+бевацизумаб (14 курсов) — 1 линия, далее больной получал регорафениб (10 курсов) в качестве 2 линии химиотерапии. Продолжительность жизни этого пациента составила 45 месяцев после первичной операции по поводу ПК и 25,5 мес. после эксплоративной лапаротомии в связи с рецидивом ПК.

Таким образом, у 16(94%) из 17 больных в ходе циторедуктивной операции по поводу рецидива карциноматоза удалось добиться полной циторедукции. Медианное значение ПКИ в этой группе оказалось равно 4 (2;9)(1-12), а число зон брюшной полости, пораженных ПК — 3(2;5)(1-8). Медианы уровня РЭА и СА 19-9 не превышали нормальные показатели — 3,4 (1,8;5,5)(1-22,8) нг/мл и 16,2 (7,1;42,6)(1,4-97) Ед/мл, соответственно. Продолжительность оперативного вмешательства составила 240 (150;320)(90-700) мин., а медиана уровня кровопотери — 200 (50;300)(50-1000) мл.

Циторедуктивная операция у всех этих больных была завершена проведением ГВБХТ по схеме, как при первичной операции по поводу карциноматоза.

Медиана послеоперационного койко-дня оказалась равна 11,5 (8;13)(7-32). Необходимо отметить, что летальности в группе пациентов, оперированных по поводу первого рецидива перитонеального карциноматоза, не было.

Послеоперационный период у 2 (12%) больных протекал с осложнениями. Так, у одной больной в связи с распространенным рецидивом ПК (ПКИ=10) в

ходе комбинированной операции, включавшей помимо локального иссечения карциноматозных узлов клиновидную резекцию желудка, обширную резекцию капсулы печени, атипичные резекции паренхимы печени, удаление брюшины с куполов диафрагмы, холецистэктомию была достигнута полная циторедукция. Однако, в послеоперационном периоде отмечено развитие пареза ЖКТ, потребовавшего проведения консервативных мероприятий, включающих инфузионную корригирующую терапию, постановку назоинтестинального зонда для проведения энтерального питания. В дальнейшем у больной диагностирован экссудативный плеврит, для разрешения которого предпринимались неоднократные пункции плевральной полости. В ходе лечения осложнения, возникшие у больной, были ликвидированы, и на 32 день после операции она была выписана из стационара. Несмотря на осложненное течение послеоперационного периода, в последующем больной было проведено 12 курсов СХ в режиме XELOX.

В другом наблюдении продолжительное комбинированное вмешательство, приведшее к развитию нагноения послеоперационной раны и кластридиального колита целесообразно привести в виде клинического примера, иллюстрирующего те трудности, с которыми приходится встречаться при выполнении повторных операций по поводу рецидива ПК.

Больная П., 50 лет, а/к № 330-15 в плановом порядке была оперирована 30.01.15 г. по поводу рака дистальной трети сигмовидной кишки. По данным предоперационной КТ брюшной полости выявлялся опухолевый узел в большом сальнике до 1 см в диаметре, что свидетельствовало о наличии синхронного карциноматоза у больной. При интраоперационной ревизии в дистальной трети сигмовидной кишки локализовалась опухоль протяженностью около 7 см, визуально прорастающая серозную оболочку с признаками перифокального воспаления, вовлекающая червеобразный отросток. В большом сальнике имелся солитарный метастаз. Помимо этого, интраоперационными находками стали единичные карциноматозные узлы на тазовой брюшине и теле матки, а также на терминальном отделе брыжейки подвздошной кишки. Максимальный размер

карциноматозных узлов составил 2 см, было поражено 3 региона брюшной полости, а ПКИ равен 4. Во время операции был достигнут полный объем циторедукции путем выполнения комбинированной резекции сигмовидной кишки по типу операции Гартмана, надвлагалищной ампутации матки с придатками, аппендэктомии, оментэктомии, тазовой перитонэктомии. Была также произведена ГВБХТ Митомицином (40 мг). При патоморфологическом исследовании удаленного препарата № 2783-825 от 6.02.15 г. в сигмовидной кишке была обнаружена изъязвленная умеренно-дифференцированная аденокарцинома, прорастающая все слои кишечной стенки, врастающая в прилежащую клетчатку с участками перинеурального, перивазального роста и экстрамуральной сосудистой инвазии, а также с выраженным перифокальным воспалением с формированием разнокалиберных абсцессов и вовлечением в воспалительный процесс верхушки аппендикса. В 5 из 24 исследованных лимфоузлов обнаружены метастазы аналогичного строения. В большом сальнике — единичный метастаз аденокарциномы. В теле матки — метастаз аденокарциномы, множественные раковые эмболы в сосудах. Края резекции кишки были интактны. Послеоперационный период протекал без осложнений, на 11-й день пациентка была выписана из стационара под наблюдение онколога по месту жительства, где с марта по сентябрь 2015 года было проведено 12 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX-4. Переносимость лекарственного лечения была удовлетворительной.

При очередном комплексном контрольном обследовании в октябре 2016 года отмечено прогрессирование заболевания. Кроме того, больная предъявляла жалобы на выделение промывных вод из влагалища при санации культи прямой кишки. При КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, от 11.10.16 г.: в легких метастазов не выявлено. В 5 сегменте печени — определяется диффузно-неоднородный участок паренхимы с несколько размытыми контурами. Дистальные отделы кишки контрастированы водорастворимым контрастным веществом. Культи прямой кишки длиной 6 см оканчивается слепо на уровне 4 крестцового позвонка. В передней стенке культи прямой кишки определяется широкое свищевое отверстие до 1,3 см в диаметре, через которое осуществляется

сообщение с влагалищем. Заключение: ректо-вагинальный свищ. Изменения в печени вероятнее всего соответствуют локальному стеатозу, однако с учетом анамнеза, для уточнения характера образования требуется проведение МРТ. При МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, от 02.11.16 г.: в паренхиме S5 правой доли печени определяется узловое образование округлой формы с неровными нечеткими контурами неоднородной структуры размерами до 2,3×1,7 см. В S6 правой доли — образование до 0,4 см в диаметре. Заключение: магнитно-резонансная картина солитарного узлового образования правой доли печени в большей степени может соответствовать метастазу. Однозначно высказаться о природе очага в S6 не представляется возможным. Карциноматоз брюшины.

Учитывая наличие у больной признаков рецидива ПК с низким значением ПКИ, резектабельных метастазов рака в правой доле печени, было решено больную оперировать. Вопрос о ликвидации ректовагинального свища и о формировании реконструктивно-восстановительного анастомоза должен был быть решен интраоперационно в зависимости от успешности циторедуктивного этапа операции.

Во время плановой операции 08.11.16 г. в 6 сегменте печени определялся субкапсулярный метастаз до 1,5 см в диаметре. Также был выявлен метастаз в толще 6 сегмента печени. Выявлены 2 карциноматозных узла на правом куполе диафрагмы до 1 и 1,5 см в диаметре. При ревизии в полости малого таза отмечался выраженный спаечный процесс, в который была вовлечена дистальная петля подвздошной кишки, мочеточники, мочевого пузыря, шейки матки, культи прямой кишки и влагалище.

Была выполнена комбинированная атипичная резекция S6 печени, радиочастотная абляция метастаза 6 сегмента печени в толще паренхимы, холецистэктомия, резекция правого купола диафрагмы с удалением опухолевых узлов. При адгезиолизисе в полости малого таза во время ревизии перед выполнением реконструктивно-восстановительного этапа операции произошло повреждение левого мочеточника в нижней трети. Первым этапом после

разделения спаек и подтверждении отсутствия рецидива ПК в полости таза была произведена ликвидация ректовагинального свища путем расщепления ректовагинальной перегородки, при этом дефект стенки культи влагалища ушит. После резекции участка культи прямой кишки со свищевым отверстием сформирован аппаратный колоректальный анастомоз по типу конец-в-конец. Учитывая низкое расположение реконструктивно-восстановительного анастомоза, сформирована превентивная илеостома. Восстановление непрерывности мочевыводящих путей произведено путем формирования неоуретероцистоанастомоза. Операция закончена проведением ГВБХТ (Митомидин 40 мг). При гистологическом исследовании № 16/3-007276 в резецированном фрагменте печени — субкапсулярный метастаз аденокарциномы кишечного типа железисто-криброзного строения с небольшими очагами фиброза и некроза. В опухолевых узлах диафрагмы — метастазы аденокарциномы аналогичного строения с вовлечением брюшины.

Послеоперационный период на 6 сутки осложнился нагноением послеоперационной раны, что потребовало ее санации, дополнительного дренирования, перевязок с промыванием и смены антибактериальной терапии. На 10 сутки отмечено появление обильного кишечного отделяемого по илеостоме, до 1500 мл в сутки. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании в тонкокишечном отделяемом обнаружены токсины А и В *Cl. Difficile*. Назначенная специфическая терапия ванкомицином оказала положительный эффект — диарея прекратилась, в кале токсины А и В *Cl. Difficile* перестали определяться. На 17 день после операции больная была в удовлетворительном состоянии выписана под наблюдение онколога. Пациентке проведено 8 курсов 2-ой линии химиотерапии по схеме XELIRI: иринотекан в дозировке 200 мг/м² в сутки, капецитабин в дозировке 2000 мг/м². Переносимость химиотерапии была удовлетворительная, токсических реакций не наблюдалось.

При контрольном обследовании (сентябрь 2017 года), включающем КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, ПЭТ-КТ всего тела, признаков возврата заболевания не выявлено. Учитывая отсутствие признаков

прогрессии заболевания решено было выполнить закрытие превентивной илеостомы после выполнения релапаротомии, ревизии брюшной полости, исключения интраперитонеального возврата заболевания. В ходе операции 28.09.17 г. выявлен тотальный спаечный процесс, произведен адгезиолизис. В полости малого таза в области культи влагалища и месте ранее находившегося ректовагинального свища определялось белесоватое образование 1,5x3 см, плотное при пальпации. Учитывая невозможность исключить метастатический характер образования, решено произвести резекцию культи влагалища. Препарат отправлен на срочное гистологическое исследование. Заключение: в присланном образце ткани опухолевые клетки не обнаружены. Принимая во внимание отсутствие рецидива ПК, илеостома была ликвидирована, сформирован аппаратный илео-илеоанастомоз. Течение послеоперационного периода — без осложнений, на 8 день пациентка была выписана домой. В дальнейшем, в соответствии с программой диспансерного наблюдения, каждые 3 месяца выполнялась КТ органов брюшной полости и малого таза. При очередном исследовании, от 12.09.2018 г.: на париетальной брюшине слева, латеральнее S2/S3 печени, стали определяться два узловых образования, размерами 0,7 см и 0,9 см. Было высказано предположение о возврате заболевания в виде рецидива перитонеального карциноматоза. Общее состояние больной было удовлетворительным. Отклонений в анализах крови не было. Уровень онкомаркеров не превышал нормальных значений. На проведенном мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о выполнении релапаротомии с целью ревизии брюшной полости для исключения рецидива ПК. 04.10.2018 г. больная была оперирована. Выполнена срединная лапаротомия. В брюшной полости отмечался выраженный рубцово-спаечный процесс. После разделения спаек установлено, что желудок повернут кпереди и фиксирован к левой доле печени, при этом оставшийся после предыдущих вмешательств фрагмент желудочно-ободочной связки был фиксирован к диафрагмальной поверхности S3 печени и к диафрагме. В нем располагались два плотных опухолевидных узла плотной консистенции до 1 см в диаметре каждый,

подозрительные на карциноматоз. Других изменений не выявлено. С техническими сложностями, обусловленными выраженным спаечным процессом, оставшийся участок желудочно-ободочной связки выделен и удален с плоскостной резекцией диафрагмы и S3 печени, препарат отправлен на патоморфологическое исследование. На интраоперационном консилиуме было решено, что основная цель операции — иссечение опухолевых узлов, выявленных при КТ, достигнута. При морфологическом исследовании удаленных узлов признаков опухоли не выявлено. Послеоперационный период протекал без осложнений, на 5 день после хирургического вмешательства больная была выписана под наблюдение районного онколога.

Необходимо отметить, что в данном примере помимо первичной операции по поводу синхронного карциноматоза брюшины, больная была оперирована трижды в связи с данным заболеванием:

1) по поводу рецидива ПК и метастазов в печени (также был ликвидирован ректовагинальный свищ, образовавшийся после первичного вмешательства);

2) операция повторного осмотра, при которой после исключения возврата заболевания была закрыта илеостома;

3) вторая операция повторного осмотра для исключения возврата ПК, заподозренного по данным КТ.

Операция по поводу рецидива ПК и метастазов в печень была травматичнее первой, о чем свидетельствует больший объем интраоперационной кровопотери и продолжительность операции — 150 против 1000 мл и 200 против 700 мин., соответственно. Два последующих вмешательства, предпринятые в среднем через 12 месяцев, позволили с высокой долей вероятности исключить возврат ПК и говорить о стойкой ремиссии. Необходимо подчеркнуть, что с момента первой операции прошло более 50 месяцев, отсутствуют признаки прогрессии заболевания, кишечные стомы ликвидированы, больная социально активна. Тем не менее, в этой и подобных ситуациях пережитие пятилетнего срока не будет говорить о полном излечении от заболевания, учитывая диссеминированный характер его течения. Больная продолжает динамическое наблюдение.

В дальнейшем 15 из 17 больных, оперированных по поводу рецидива ПК, получали различные схемы СХ, в 2-х наблюдениях химиотерапия не проводилась по причине отказа больных (Таблица 12).

Таблица 12 — Режимы системной химиотерапии у пациентов, перенесших операции по поводу рецидива ПК

Режим СХ	n=15
XELOX	7
FOLFIRI+бевацизумаб	4
Иринотекан+бевацизумаб	1
FOLFIRI	1
FOLFOX	1
XELIRI	1

Проведенный анализ сроков ОВ 43 пациентов с рецидивом ПК показал, что наилучшие показатели выживаемости были продемонстрированы больными, оперированными по поводу возврата ПК в сравнении с пациентами, которым проводилась химиотерапия ($p=0,02$) или симптоматическое лечение ($p=0,006$). Статистически значимых различий в показателях выживаемости больных, получавших СХ и симптоматическое лечение, не выявлено ($p=0,19$) (Таблица 13, Рисунок 21).

Таблица 13 — Медианы общей выживаемости больных РТК с ПК, получавших различные виды лечения по поводу рецидива ПК

Проводимое лечение	Me ОВ, мес.
Операция (n=17)	41(30;н/д*)
Химиотерапия (n=18)	21(15,6;26,8)
Симптоматическое (n=8)	14(6,5;22)

* н/д — не достигнута

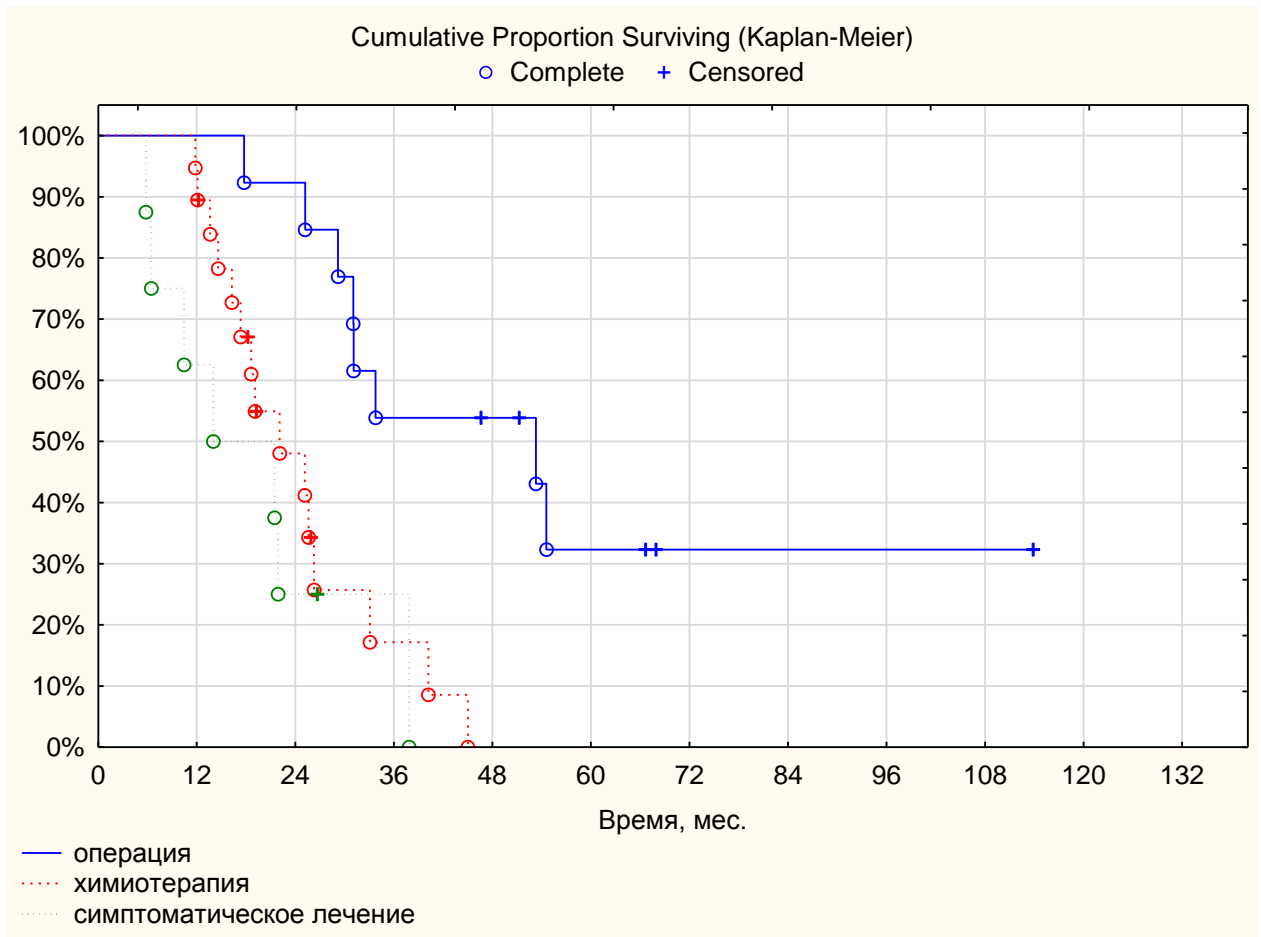


Рисунок 21 — Общая выживаемость больных РТК с ПК, получавших различные виды лечения по поводу рецидива ПК

В соответствии с программой обследования 16 больных, перенесших ЦО с ГВБХТ по поводу рецидива ПК с полной циторедукцией, проходили регулярные клиничко-инструментальные обследования, в ходе которых у 8(50%) было диагностировано развитие повторного рецидива перитонеального карциноматоза. Медиана времени от момента хирургического вмешательства по поводу первого рецидива ПК до диагностирования второго рецидива карциноматоза составила 12,3(8,9;27,4)(2-28) мес. Из 8 пациентов со вторым рецидивом ПК было 4(50%) мужчин. Медиана возраста в этой группе пациентов составила 61(50;67) год.

Все 8 больных были оперированы. После выполнения лапаротомии у 3-х пациентов пришлось отказаться от выполнения ЦО. У двух пациентов причиной отказа стала значительная распространенность ПК с вовлечением всех петель тонкой кишки. Один пациент погиб через 8,5 месяцев после эксплоративной

лапаротомии от прогрессии заболевания. Другая больная получила 6 курсов СХ в режиме FOLFOX и погибла от кровотечения из язвы желудка через 6 месяцев после операции. Еще у одной пациентки выраженный рубцово-спаечный процесс в брюшной полости после предшествующих операций с отсутствием границ между органами брюшной полости, не позволял прогнозировать необходимый объем резекции тонкой кишки для достижения полной циторедукции и заставил отказаться от идеи выполнения ЦО. Пациентка погибла через 1,5 месяца на фоне нарастающей механической желтухи, обусловленной распространением ПК в области ворот печени.

У 5 из 8 оперированных больных в ходе операций удалось достичь полной циторедукции. Медианное значение ПКИ у этих больных была равно 4 (2;11)(2-20). Медиана числа зон поражения брюшной полости ПК составила 4 (1;5)(1-11). Медианное значение уровня РЭА оставалось в пределах референсных значений — 4,7 (2,7;64) нг/мл, а СА 19-9 было повышено до 70,8 (7,4;94) Ед/мл. Медиана времени ЦО по поводу второго рецидива ПК составила 212 (125;225)(90-240) мин., в то время, как медианный уровень кровопотери был незначительным — 100 (100;250)(70-300) мл.

Как и в случае с циторедуктивной операцией по поводу первого рецидива ПК вмешательство было завершено проведением ГВБХТ по схеме, как при первичной операции по поводу карциноматоза.

Медиана послеоперационного койко-дня составила 11 (7;18)96-22) дней. 30-дневной летальности в группе пациентов, которые были оперированы по поводу второго рецидива ПК, не было. Послеоперационный период у 2 (25%) из 8 больных протекал с осложнениями. После операции у 2-х больных развились 3 осложнения. В одном наблюдении, у пациентки, перенесшей резекцию передней брюшной стенки с последующей пластикой ее аллотрансплантатом по поводу второго рецидива ПК (ПКИ=11), на 2 день после операции возникло кровотечение из области оперативного вмешательства, в связи с чем больная была экстренно оперирована. Источником кровотечения являлся сосуд подкожной жировой клетчатки. Кровотечение было остановлено, гематома эвакуирована, однако

отмечалась выраженная имбибиция подкожной клетчатки кровью. В дальнейшем у этой больной развилось нагноение послеоперационной раны, что потребовало длительного ее дренирования, промывания, проведения антибактериальной терапии. На 19 день больная была выписана из стационара на амбулаторное долечивание. В связи с наличием длительно незаживающей послеоперационной раны СХ больной не проводилась. Тем не менее, спустя 54 месяца после операции по поводу второго рецидива ПК больная жива и не демонстрирует признаков возврата заболевания.

Еще у одного больного, послеоперационный период осложнился развитием эрозивного гастрита, потребовавшего назначения противоязвенной терапии. Консервативное лечение оказалось эффективным, больной был выписан на 22 сутки после операции. В дальнейшем прошел 6 курсов СХ по схеме XELOX. Через 30 месяцев после последней операции при контрольном обследовании возврат заболевания отсутствует.

Из 3 пациентов со вторым рецидивом ПК, у которых пришлось отказаться от ЦО с ГВБХТ, системную химиотерапию проходила одна больная. Одной больной СХ так и не была назначена, сведения о прохождении химиотерапии еще одним пациентом отсутствуют. Из 5 пациентов, у которых в ходе операции по поводу второго возврата ПК удалось добиться полной циторедукции, трое получили СХ. В одном наблюдении назначение СХ не произошло по причине развившегося осложнения, в другом — отказа больной (Таблица 14).

Таблица 14 Режимы системной химиотерапии у пациентов, перенесших циторедуктивные операции по поводу второго рецидива ПК

Режим СХ	n=5
XELOX	1
FOLFOX	2
Не было	1
Отказ больной	1

Говоря о повторных операциях по поводу рецидива перитонеального карциноматоза, описанных в данной работе, необходимо отметить, что решение о повторной циторедукции принималось с учетом большого числа факторов, среди которых помимо распространенности ПК, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний, учитывалось также наличие внебрюшинных метастазов, их потенциальная резектабельность. Поэтому несмотря на высокую частоту рецидива ПК, который зарегистрирован у 43(63%) из 68 больных с возвратом заболевания, повторную ЦО удалось выполнить лишь 17 больным, у 16 она завершилась полной циторедукцией. В третий раз по поводу второго рецидива ПК было оперировано 8, а полная циторедукция достигнута в 5 наблюдениях. И лишь один из пациентов, оперированный по поводу второго рецидива ПК, был оперирован еще трижды по поводу возврата карциноматоза в брюшной полости. Впервые больной П., 36 лет, а.к. № К-3532 был оперирован в 2010 году в экстренном порядке в ГКБ г. Москвы. По поводу деструктивного аппендицита была выполнена аппендэктомия. В мае 2011 года в связи с развившейся тонкокишечной непроходимостью, обусловленной наличием местно-распространенного рака слепой кишки, в срочном порядке в ГНЦК выполнена двуствольная илеостомия. При интраоперационной ревизии в слепой кишке с распространением на переднюю и боковую стенку живота локализовалась местно-распространенная опухоль, прорастающая в подвздошную кишку. Также были обнаружены множественные карциноматозные высыпания на париетальной и висцеральной брюшине, ПКИ был равен 20. После ликвидации явлений непроходимости в июне 2011 года больному выполнена циторедуктивная операция в объеме комбинированной правосторонней гемиколэктомии с ликвидацией илеостомы, формированием илеотрансверзоанастомоза, сигмоидэктомии, оментэктомии, резекции тонкой кишки, тазовой перитонэктомии, илеостомии по Торнболлу, ГВБХТ. В ходе вмешательства была достигнута полная циторедукция. Через 8 месяцев больной был оперирован в связи с возникшим рецидивом ПК. При ревизии брюшной полости 2 КУ до 1 см в

диаметре расположены в области ранее сформированного сигмоидального анастомоза (ПКИ=2). Выполнена резекция толстой кишки с зоной сигмоидального анастомоза с формированием колоректального анастомоза. При гистологическом исследовании КУ были представлены разрастаниями слизистой аденокарциномы. Еще через 3 месяца в апреле 2012 года диагностирован второй рецидив ПК в области илеостомы (ПКИ=2). При интраоперационной ревизии других изменений в брюшной полости выявлено не было, опухолевый узел иссечен. При гистологическом исследовании ОУ — метастаз слизистой аденокарциномы. В августе 2012 года диагностирован третий рецидив ПК в полости малого таза, отмечено появление очагового образования в правом легком до 6 мм в диаметре. В сентябре 2012 года больной оперирован вновь по поводу третьего рецидива ПК. Выполнена резекция толстой кишки с зоной колоректального анастомоза по типу операции Гартмана с удалением двух опухолевых узлов малого таза, которые при гистологическом исследовании оказались метастазами слизистой аденокарциномы. Операция по поводу четвертого рецидива ПК выполнена в марте 2013 года в экстренном порядке в ГКБ г. Москвы в связи с развившейся тонкокишечной непроходимостью, обусловленной солитарным КУ, деформирующим брыжейку и просвет подвздошной кишки. Была выполнена резекция подвздошной кишки. В декабре 2013 года у больного был диагностирован пятый рецидив ПК в полости малого таза. Опухолевый узел вовлекал тонкую кишку, заднюю стенку мочевого пузыря, левый мочеточник. Также был выявлен опухолевый узел в передней брюшной стенке в области послеоперационного рубца, расцененный как имплантационный метастаз. Суммарный ПКИ оказался равен 4. Учитывая локализованный характер рецидива в полости малого таза и передней брюшной стенке, наличие единственного метастаза в правом легком без динамики в росте принято решение о ЦО. Во время операции других проявлений заболевания в брюшной полости выявлено не было в связи с чем выполнено удаление рецидива рака в малом тазу с резекцией тонкой кишки с формированием энтеро-энтероанастомоза, задней стенки мочевого пузыря, левого мочеточника с формированием

неоуретероцистоанастомоза, иссечение рецидива рака из передней брюшной стенки. Была достигнута полная циторедукция. Каждая из 6 циторедуктивных операций, которые больной перенес на протяжении двух с половиной лет заканчивалась проведением ГВБХТ за исключением экстренного хирургического вмешательства по поводу тонкокишечной непроходимости. После каждого вмешательства больной получал различные схемы противоопухолевого лечения. Прослеживая судьбу этого пациента далее необходимо отметить, что через 4 месяцев у него отмечено появление шестого рецидива в полости малого таза, который вовлекал культю прямой кишки и стенку мочевого пузыря. К нему были также подпаяны петли тонкой кишки. Был отмечен рост метастаза в 5 сегменте правого легкого до 1 см в диаметре. Учитывая генерализацию процесса, а также сокращение безрецидивного периода решено от выполнения ЦО отказаться в пользу СХ. Через 10 месяцев после последней операции в связи с отсутствием эффекта от СХ, больному в другом медицинском учреждении выполнено радиохирургическое лечение с воздействием на опухолевый узел в полости таза и метастаз легкого. Следствием этой процедуры, по всей видимости, стало формирование в дальнейшем у больного тонкокишечно-мочепузырно-прямокишечного постлучевого свища. Через 4 года и 6 месяцев после первой ЦО по поводу местно-распространенного рака слепой кишки с ПК, больной погиб.

Данный клинический пример показывает, что выполнение повторных ЦО у ограниченного круга больных с рецидивом карциноматоза и ранее оперированных по поводу РТК с ПК возможно и оправдано, поскольку позволяет если не вылечить, то существенно продлить жизнь этой категории пациентов.

Глава 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАРЦИНОМАТОЗОМ

5.1 Общая и безрецидивная выживаемость больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции и гипертермическую внутрибрюшную химиотерапию

Из 102 больных РТК с ПК, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ, 2 пациентов погибли из-за развившихся осложнений. Поэтому анализ общей и безрецидивной выживаемости был проведен у 100 пациентов. Медиана прослеженности больных составила 25,8(13,6;39,7)(0,5-113,6) мес. Медиана безрецидивной и общей выживаемости оказалась равна 13,3(8,7;31) и 31(16,6;н/д) месяцу, соответственно. Показатели 1, 3-х и 5-летней БВ и ОВ у пациентов составили 58,3%, 18,2%, н/д и 81,1%, 42,2%, 29,1%, соответственно (Таблица 15, Рисунок 22).

Таблица 15 — Показатели выживаемости больных РТК с ПК

Выживаемость	1-летняя, %	3-летняя, %	5-летняя, %	Медиана, мес.
Безрецидивная	58,3±5	18,2±5	н/д*	13,3(8,7;31)
Общая	81,1±4	42,2±6	29,1±7	31(16,6;н/д*)

*н/д — не достигнута

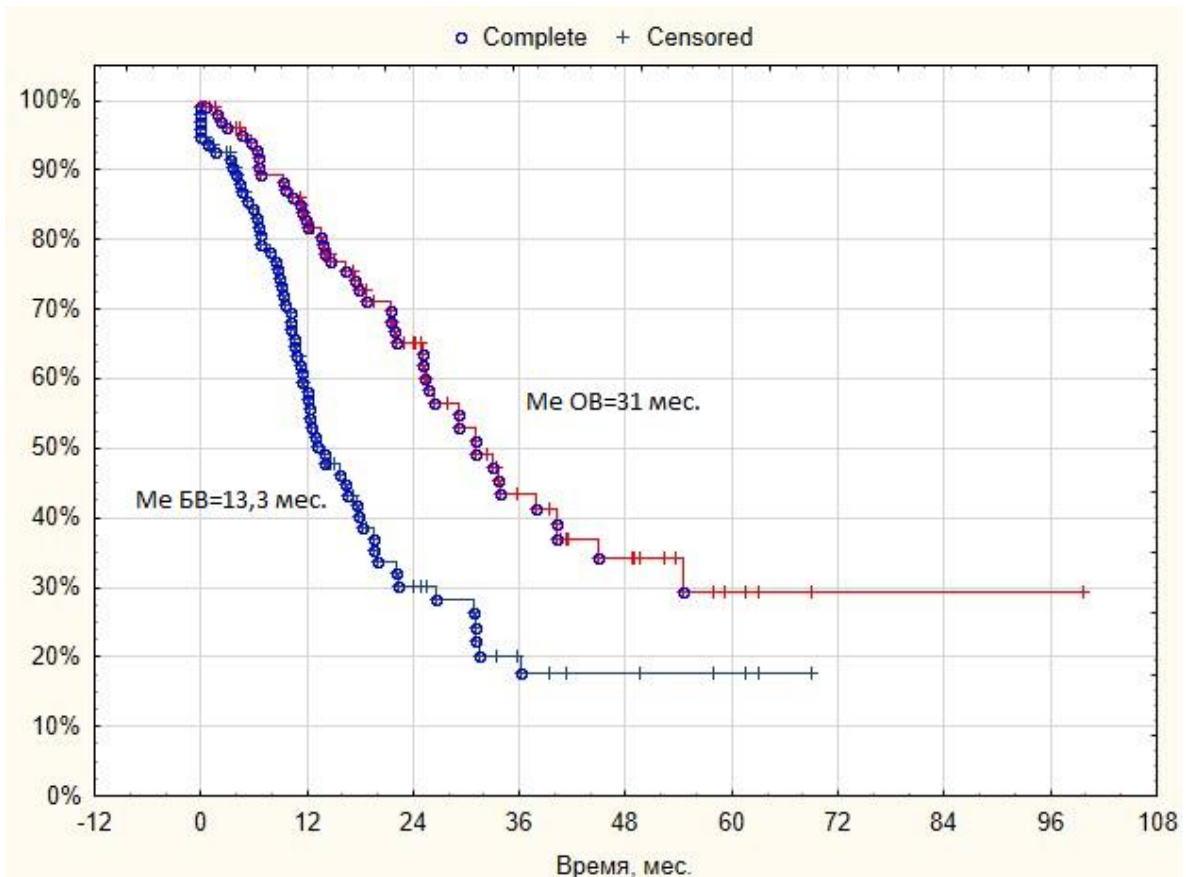


Рисунок 22 — Общая и безрецидивная выживаемость больных РТК с ПК, перенесших ЦО и ГВБХТ

5.1 Факторы, оказывающие влияние на общую выживаемость у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией

При унивариантном COX-регрессионном анализе следующие факторы оказались ассоциированы с лучшими показателями общей выживаемости пациентов, оперированных по поводу ПК: локализация первичной опухоли в правой половине ободочной кишки (ППОК) (OR=1,67; 95% ДИ 1,22-2,3; $p=0,001$), значение ПКИ (OR=1,1; 95% ДИ 1,04-1,15; $p=0,0005$) (Таблица 16).

Для фактора «значение ПКИ» был проведен ROC-анализ с целью определения пограничного значения с наилучшей чувствительностью и

специфичностью, предсказывающего летальный исход. Пограничным значением оказался ПКИ, равный 6 (Рисунок 23).

Таблица 16 — Результаты однофакторного и многофакторного СОХ-регрессионного анализа различных факторов на показатели общей выживаемости у больных, оперированных по поводу РТК с перитонеальным карциноматозом

Фактор	Общая выживаемость			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР	ДИ 95%	р	р
Возраст, лет	1,01	(0,98-1,04)	0,42	
Пол м/ж	0,88	(0,48-1,6)	0,67	
Локализация первичной опухоли в ободочной кишке Правые/левые отделы	2,67	(1,22-4,3)	0,001	0,002
Синхронность ПК синхронный/метахронный	1,5	(0,7-3,24)	0,3	
Критерий Т Т3/Т4а-Т4в	1,2	(0,77-1,95)	0,381	
Критерий N N0/N+	0,74	(0,42-1,3)	0,28	
Значение ПКИ	1,1	(1,04-1,15)	0,0005	
ПКИ >6/≤6	2,36	(1,2-4,66)	0,0008	0,0007
Внебрюшинные метастазы КРР есть/нет	0,7	(0,36-1,3)	0,28	
Уровень РЭА	1,006	(0,99-1,01)	0,11	
Уровень СА 19-9	1,002	(0,99-1,01)	0,5	

Продолжение таблицы 16

Гистологическое строение опухоли уда/нда+са+пкр*	0,85(0,71-1,02)	0,09		
Число зон поражения**	1,01(0,99-1,02)	0,29		
Число зон поражения >4/≤4	0,42(0,23-0,76)	0,004	1,8(0,4-7,8)	0,43

*уда — умеренно-дифференцированная аденокарцинома; нда — низкодифференцированная аденокарцинома; са — слизистая аденокарцинома; пкр — перстневидно-клеточный рак; ** — признак представлен непрерывным рядом значений.

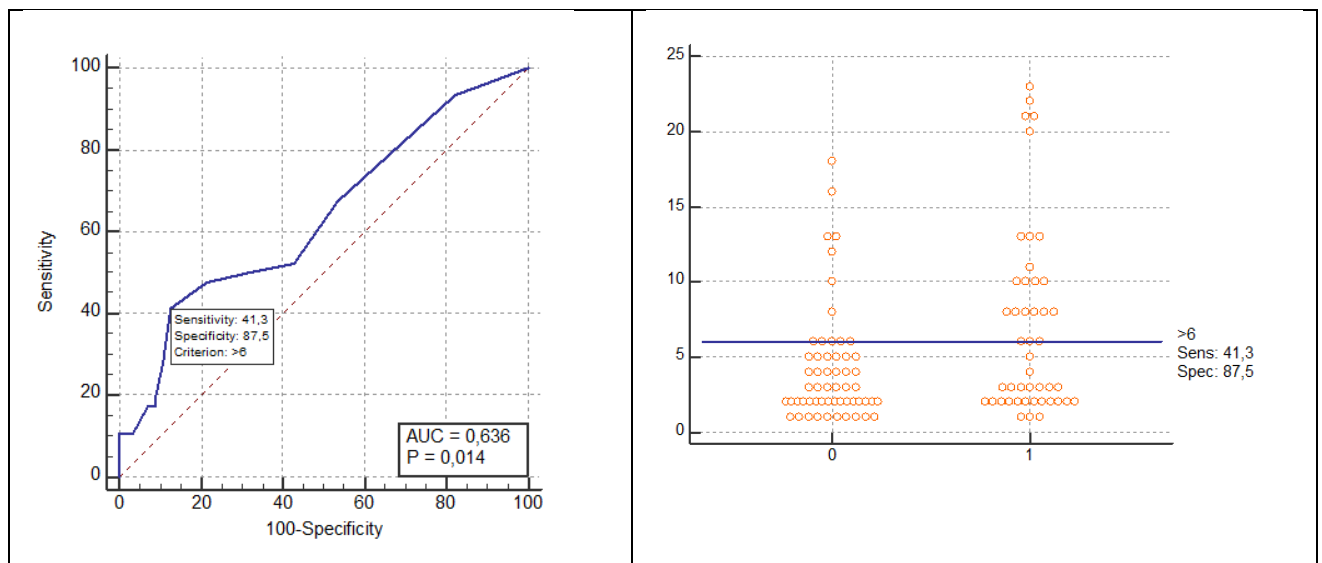


Рисунок 23 — ROC-кривая и точечная диаграмма зависимости значения ПКИ и общей выживаемости. Площадь под кривой 0,636, $p=0,014$

Поскольку распространенность карциноматозного поражения брюшины описывается не только величиной ПКИ, но и числом пораженных ПК регионов брюшной полости, ROC-анализ был проведен и для этого признака. При этом, значение данного фактора, равное 4, было определено, как характеризующееся

наилучшими показателями чувствительности и специфичности в отношении предсказания смерти пациентов (Рисунок 24).

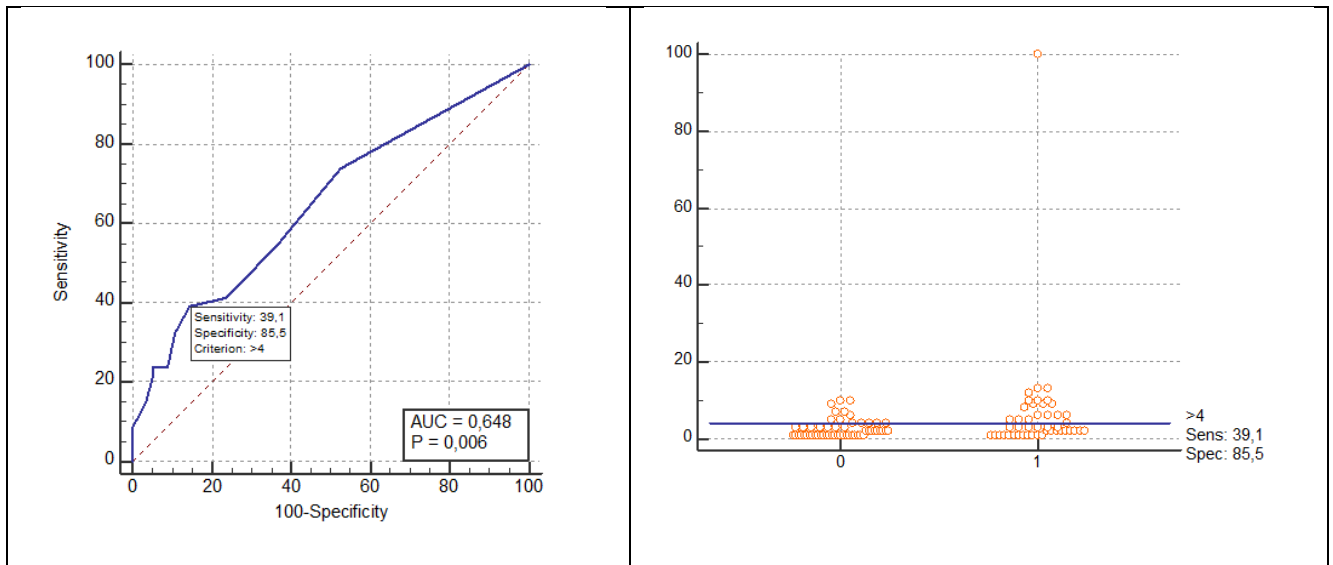


Рисунок 24 — ROC-кривая и точечная диаграмма зависимости между числом зон поражения брюшной полости ПК и общей выживаемостью. Площадь под кривой 0,648, $p=0,006$

Оказалось, что два фактора, подвергнутых ROC-анализу при проведении однофакторного COX-регрессионного анализа также статистически значимо влияли на ОВ. Так, продолжительность жизни больных, перенесших ЦО и ГВБХТ, у которых величина ПККИ была ≤ 6 (OR=2,36; 95% ДИ 1,2-4,66; $p=0,0008$) и число зон поражения ≤ 4 (OR=0,42; 95% ДИ 0,23-0,76; $p=0,004$) была выше, чем у пациентов с иными значениями этих показателей.

Для различных гистологических типов строения первичной опухоли были построены кривые общей выживаемости. Оказалось, что наилучшие показатели ОВ были отмечены у тех пациентов, опухоли которых имели строение умеренно-дифференцированной аденокарциномы, по сравнению с другими видами рака (Рисунок 25). Поэтому, при проведении однофакторного анализа данный фактор «гистологическое строение опухоли» был разделен на: «умеренно-дифференцированную аденокарциному» и «другие виды аденокарциномы», который включил низкодифференцированную, слизистую аденокарциному и

перстневидно-клеточный рак. Данный признак не оказывал влияния на выживаемость больных (ОШ=0,85; 95% ДИ 0,71-1,02; p=0,09).

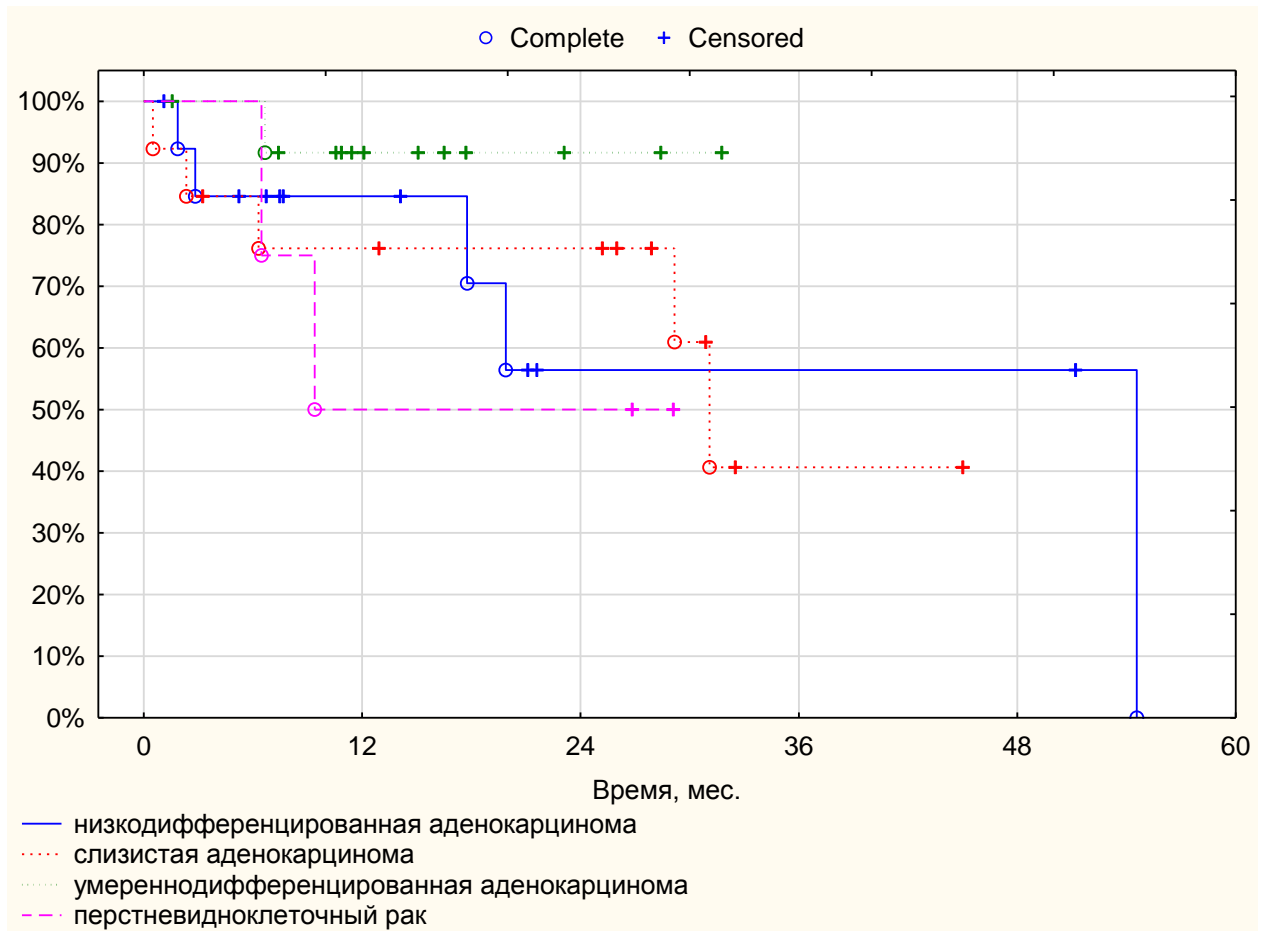


Рисунок 25 — Общая выживаемость больных РТК с ПК, перенесших ЦО и ГВБХТ в зависимости от гистологического строения первичной опухоли

Проведенный многофакторный анализ установил, что независимыми негативными факторами прогноза ОВ были локализация первичной опухоли в ППОК (ОР=2,4; 95% ДИ 1,4-4,1; p=0,002) и значения ПКИ более 6 (ОР=2,6; 95% ДИ 1,5-4,6; p=0,0007). Число зон брюшной полости, пораженных карциноматозом, как фактор прогноза при многофакторном регрессионном анализе не оказывало влияния на сроки выживаемости больных (ОР=1,8; 95% ДИ 0,4-7,8; p=0,43) (см. Таблица 17).

При сравнении кривых общей выживаемости было определено, что выживаемость пациентов, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ по

поводу ПК у больных раком ППОК, была статистически значимо ниже, по сравнению с аналогичным показателем у больных, опухоль у которых располагалась в левой половине ободочной кишки (ЛПОК) ($p=0,0009$). При этом, медиана общей выживаемости при расположении первичной опухоли в ППОК и ЛПОК была 22(13,7;33,1) мес. и 50(19,6;н/д) мес., соответственно, а 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя ОВ — 81,1%, 42,5%, 19,1%,0% и 84,1%, 72,8%, 58,5%, 49,1%, соответственно (Рисунок 26).

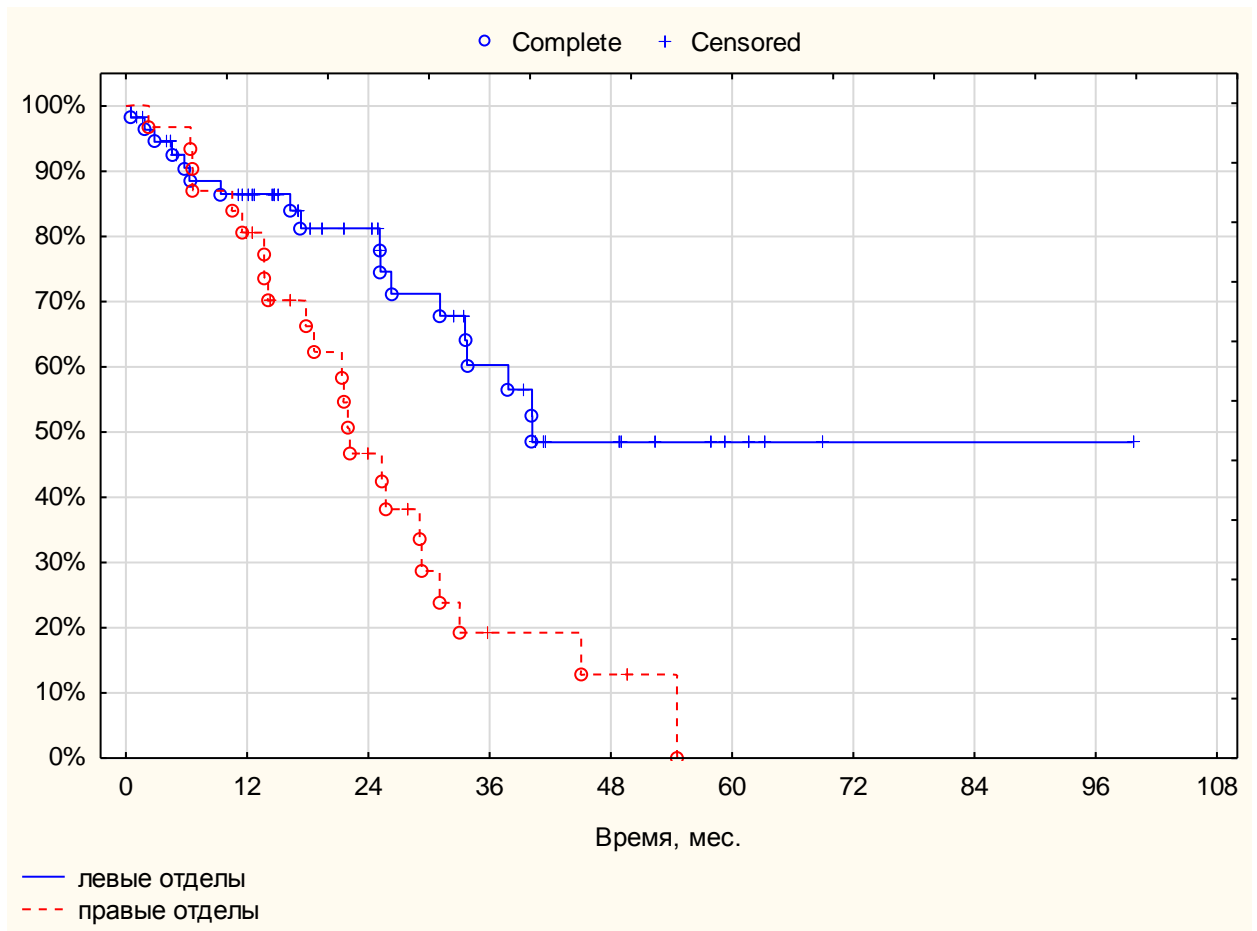


Рисунок 26 — Прогностическое влияние локализации опухоли в левых и правых отделах ободочной кишки на общую выживаемость больных, оперированных по поводу ПК

Помимо локализации опухоли в ободочной кишке, на общую выживаемость влияла величина ПКИ. Так, ОВ была статистически значимо выше у пациентов, значение индекса у которых было менее 6, чем при более высоких значениях

($p=0,0007$). При этом, медиана общей выживаемости у пациентов со значением ПКИ ≤ 6 составила 46(21,3;н/д) мес., а для значений >6 — 22(6,5;35) мес. В то же время 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя ОВ у пациентов с большими и меньшими значениями ПКИ была равна 64,3%, 52,2%, 27,2%, 0% и 88,1%, 70,2%, 56,0%, 46,1%, соответственно (Рисунок 27, Таблица 17).

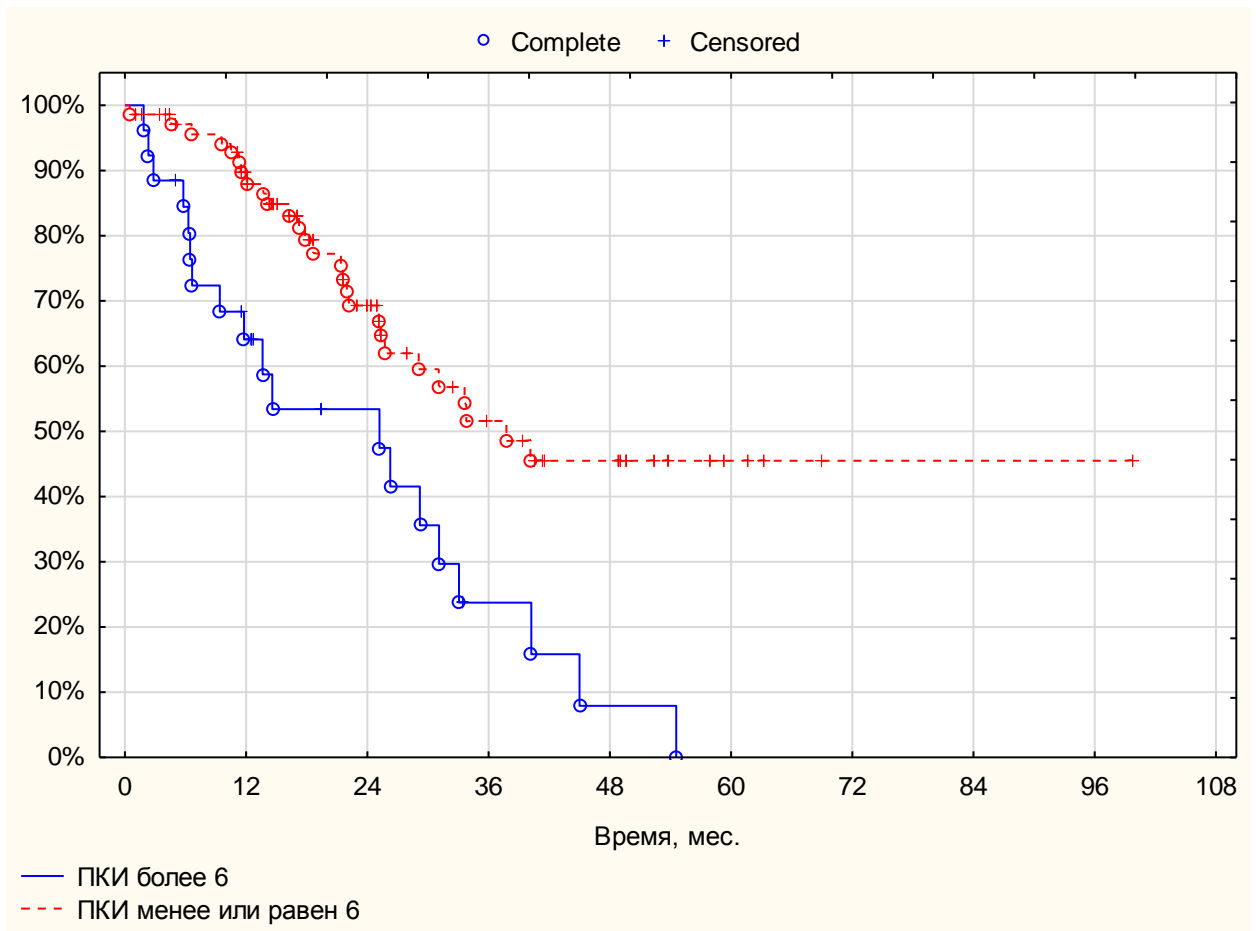


Рисунок 27 — Прогностическое влияние величины ПКИ на общую выживаемость больных, оперированных по поводу ПК

Таблица 17 — Показатели общей выживаемости пациентов, перенесших ЦО и ГВБХТ по поводу РТК и ПК в зависимости от статистически значимых факторов прогноза

Фактор	Общая выживаемость					p
	1-лет,%	2-лет,%	3-лет,%	5-лет,%	Медиана, мес.	
Локализация первичной опухоли в ободочной кишке						
ЛПОК	84,1±4,4	72,8±5,5	58,5±6,6	49,1±7,4	50(19,6;н/д)	0,0009
ППОК	81,1±6,9	45,2±8,9	19,1±8,4	0	22(13,7;33,1)	
Значение ПКИ						
Более 6	64,3±9,5	52,2±9,9	27,2±9,7	0	22(6,5;35,4)	0,0007
Менее или равен 6	88,1±3,7	70,2±5,5	56,0±6,2	46,1±6,9	46(21,3;н/д)	

5.2 Факторы, оказывающие влияние на безрецидивную выживаемость у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией

Для определения факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость был проведен однофакторный СОХ-регрессионный анализ, при котором значимыми факторами себя показали: возраст больных (ОР=0,96; 95% ДИ 0,94-0,99; p=0,02), расположение первичной опухоли в правой половине ободочной кишки (ОР=1,4; 95% ДИ 1,12-1,94; p=0,005), величина ПКИ (ОР=1,1; 95% ДИ 1,02-1,13; p=0,007), наличие внебрюшинных метастазов РТК (ОР=1,55 95% ДИ 1,32-3,95; p=0,03) и уровень РЭА (ОР=1,01; 95% ДИ 1,001-1,02; p=0,02), число зон брюшной полости, пораженных ПК (ОР=1,1; 95% ДИ 1,01-1,2; p=0,02).

Далее, эмпирическим путем были определены пограничные значения для факторов, представленных количественными данными, и оказывающих

статистически значимое влияние на показатели безрецидивной выживаемости. Для фактора «возраст больных» пограничным оказалось значение в 54 года, для фактора «ПКИ» — 12. Пограничным же значением для фактора «число зон поражения» стало число регионов брюшной полости, равное 4.

Однофакторный анализ установил статистическую значимость влияния этих факторов на безрецидивную выживаемость. Так, показатели безрецидивной выживаемости были хуже у лиц, возраст которых был моложе или равен 54 годам (OR=2,1; 95% ДИ 1,1-3,2; p=0,005), значение ПКИ менее или равно 12 — (OR=2,33; 95% ДИ 2,15-4,72; p=0,005), число пораженных карциноматозом зон более или равно 4 — (OR=1,56; 95% ДИ 2,32-2,95; p=0,035).

Как и в случае с определением статистической значимости влияния фактора «гистологическое строение первичной опухоли» на ОВ, первым этапом были построены кривые безрецидивной выживаемости для различных гистологических типов строения первичной опухоли (Рисунок 28). Наилучшие показатели БВ были зарегистрированы в тех случаях, когда первичная опухоль была представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой. Поэтому при проведении регрессионного анализа в отношении этого фактора данный признак был разделен на два типа: первичные опухоли, представленные умеренно-дифференцированной аденокарциномой и другие виды аденокарциномы: низкодифференцированная, слизистая, а также перстневидно-клеточный рак. Однофакторный анализ не выявил влияния данного фактора на БВ больных (OR=1,13; 95% ДИ 1,0-1,28; p=0,058).

Выполненный многофакторный регрессионный анализ установил статистически значимое влияние трех факторов, ухудшающих показатели БВ: возраст больных менее или равный 54 годам (OR=2,2; 95% ДИ 1,3-3,9; p=0,005), локализация первичной опухоли в ППОК (OR=2,0; 95% ДИ 1,3-3,4; p=0,003) и наличие внебрюшинных метастазов РТК (OR=2,0; 95% ДИ 1,17-3,5; p=0,01) (Таблица 18).

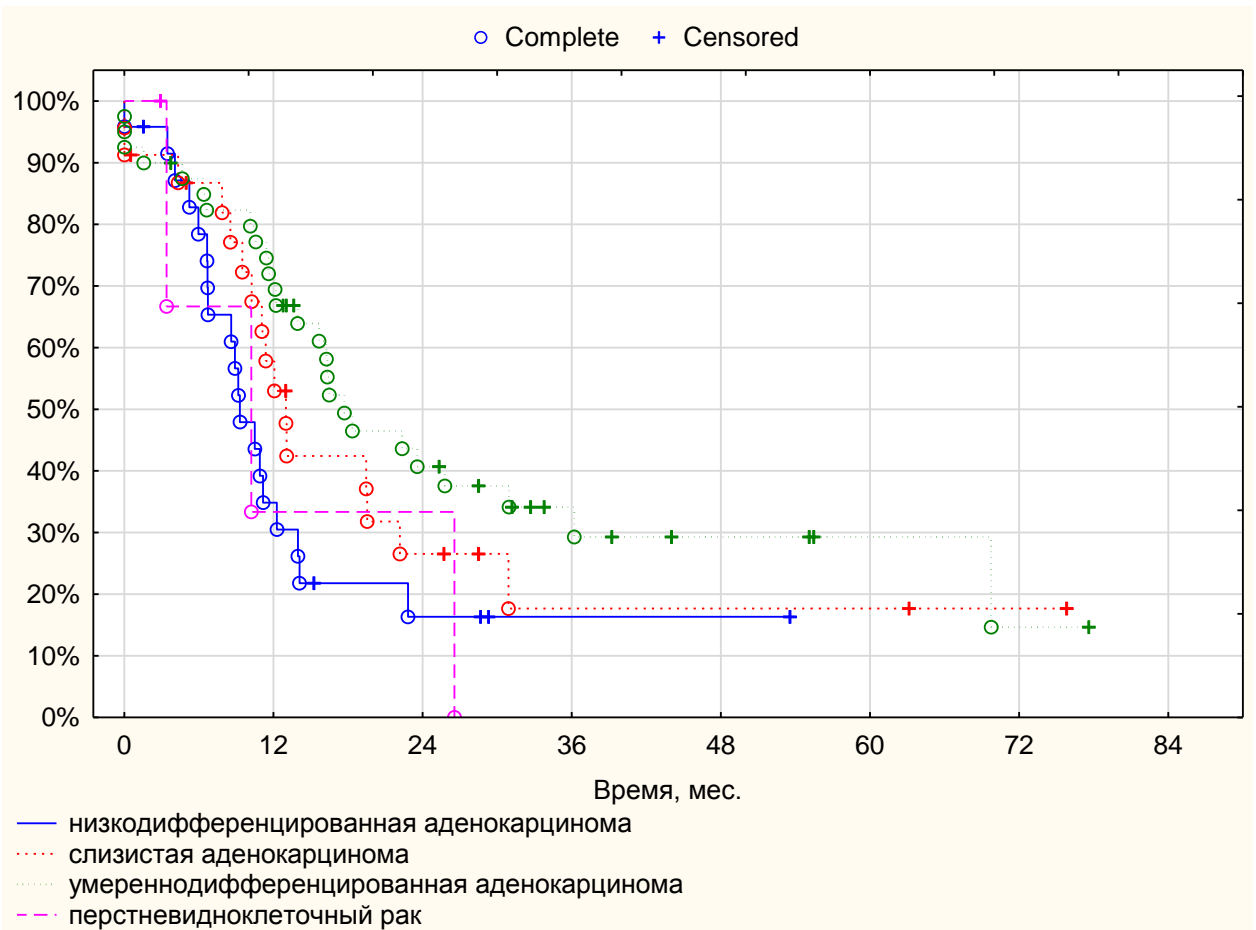


Рисунок 28 — Безрецидивная выживаемость больных РТК с ПК, перенесших ЦО и ГВБХТ в зависимости от гистологического строения первичной опухоли

Таблица 18 — Результаты однофакторного и многофакторного Сох-регрессионного анализа различных факторов на показатели безрецидивной выживаемости у больных, оперированных по поводу РТК с перитонеальным карциноматозом

Фактор	Безрецидивная выживаемость			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР	ДИ 95%	р	р
Возраст	0,96	(0,94-0,99)	0,02	
Возраст $\leq 54 / > 54$ лет	2,1	(1,1-3,2)	0,005	0,005
Пол м/ж	0,7	(0,41-1,21)	0,2	

Продолжение таблицы 18

Локализация первичной опухоли в ободочной кишке Правые/левые отделы	1,4 (1,12-1,94)	0,005	2, 0(1,3-3,4)	0,003
Синхронность ПК Синхронный/метахронный	1,15(0,6-2,1)	0,67		
Критерий Т Т3/Т4а-Т4в	1,2(0,8-1,8)	0,41		
Критерий N N0/N+	1,01(0,62-1,65)	0,96		
Значение ПКИ	1,1(1,02-1,13)	0,007		
ПКИ $\leq 12 / > 12$	2,33(2,15-4,72)	0,005	2,48(2,18-4,25)	0,13
Внебрюшинные метастазы РТК есть/нет	1,55(1,32-3,95)	0,03	2,0(1,17-3,5)	0,01
Уровень РЭА	1,01(1,001-1,02)	0,02		
Уровень СА 19-9	1,001(0,99-1,01)	0,64		
Гистологическое строение опухоли уда/нда+са+пкр*	1,13(1,0-1,28)	0,058		
Число зон поражения	1,1(1,01-1, 2)	0,02		
Число зон поражения $\leq 4 / > 4$	1,56(2,32-2,95)	0,035	1,7(2,35-3,42)	0,32

*уда — умеренно-дифференцированная аденокарцинома; нда — низкодифференцированная аденокарцинома; са — слизистая аденокарцинома; пкр — перстневидно-клеточный рак.

После построения кривых безрецидивной выживаемости было установлено, что медиана БВ пациентов, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ по поводу РТК с ПК у больных, возраст которых менее или равен 54 годам,

статистически значимо ниже, чем у лиц старшего возраста — 8,9(6,6;12,6) и 16,3(10,1;35,8) мес., соответственно ($p=0,016$). Причем, 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя БВ составила 29,7%, 11,8%, 0%, 0% и 63,0%, 34,7%, 26,5%, 17,8%, соответственно (Рисунок 29).

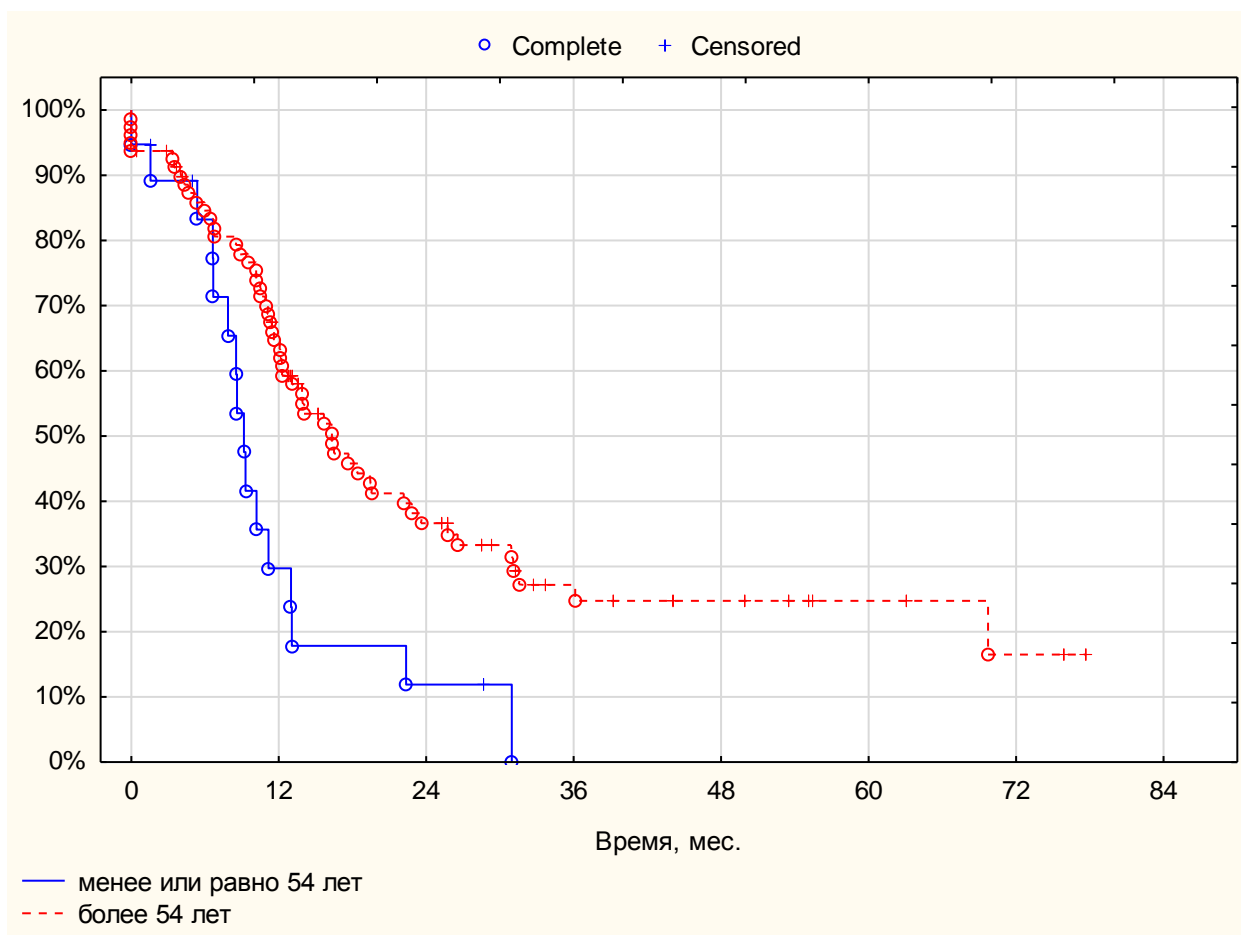


Рисунок 29 — Прогностическое влияние возраста больных, оперированных по поводу РТК с ПК, на безрецидивную выживаемость

Хуже оказались также показатели БВ у больных с локализацией первичной опухоли в правой половине ободочной кишки, по-сравнению с пациентами, опухоль у которых располагалась в левой половине — медиана БВ у них была равна 10,2(5,8;16,6) и 16,4(10,2;46,3) мес., соответственно ($p=0,004$). В то время, как 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя БВ у больных при наличии опухоли в ППОК и ЛПОК были равны 43,6%, 10,9%, 0%, 0% и 63,7%, 42,6%, 27,8%, 18,5%, соответственно (Рисунок 30).

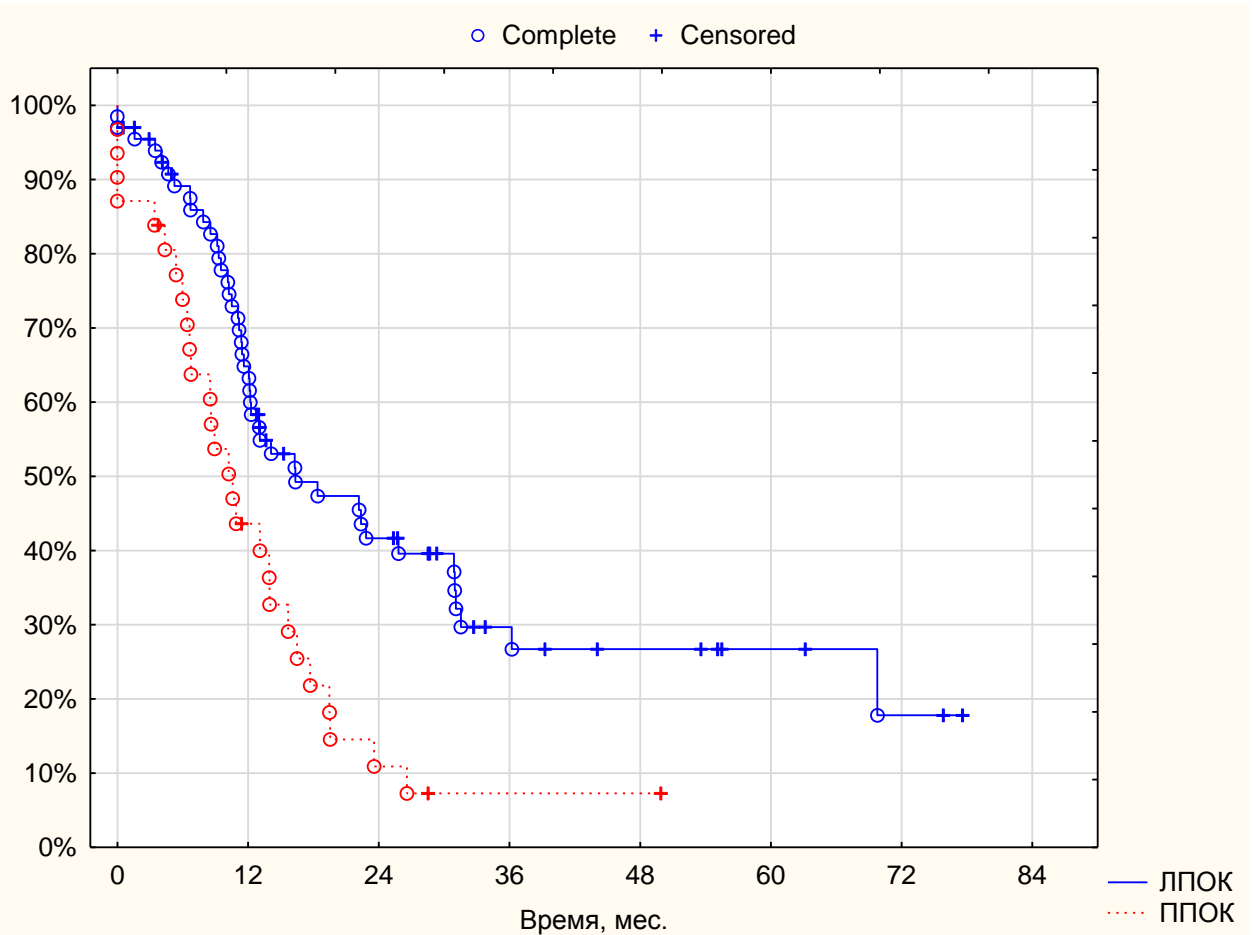


Рисунок 30 — Прогностическое влияние локализации первичной опухоли больных, оперированных по поводу РТК с ПК на безрецидивную выживаемость

Показатели БВ зависели также и от наличия у больных внебрюшинных метастазов РТК. Так, при их наличии медианные показатели БВ были ниже, чем при отсутствии внебрюшинных метастазов РТК — 10,6(5,7;16,4) и 15,4(9,2;34,0) мес., соответственно ($p=0,033$). Значения одно-, 2-х, 3-х и 5-ти летней безрецидивной выживаемости у больных с метастазами были ниже, чем у пациентов без метастазов — 35,7%, 15,3%, 10,2%, 0% и 63,2%, 36,9%, 23,6%, 21,7%, соответственно (Рисунок 31, Таблица 19).

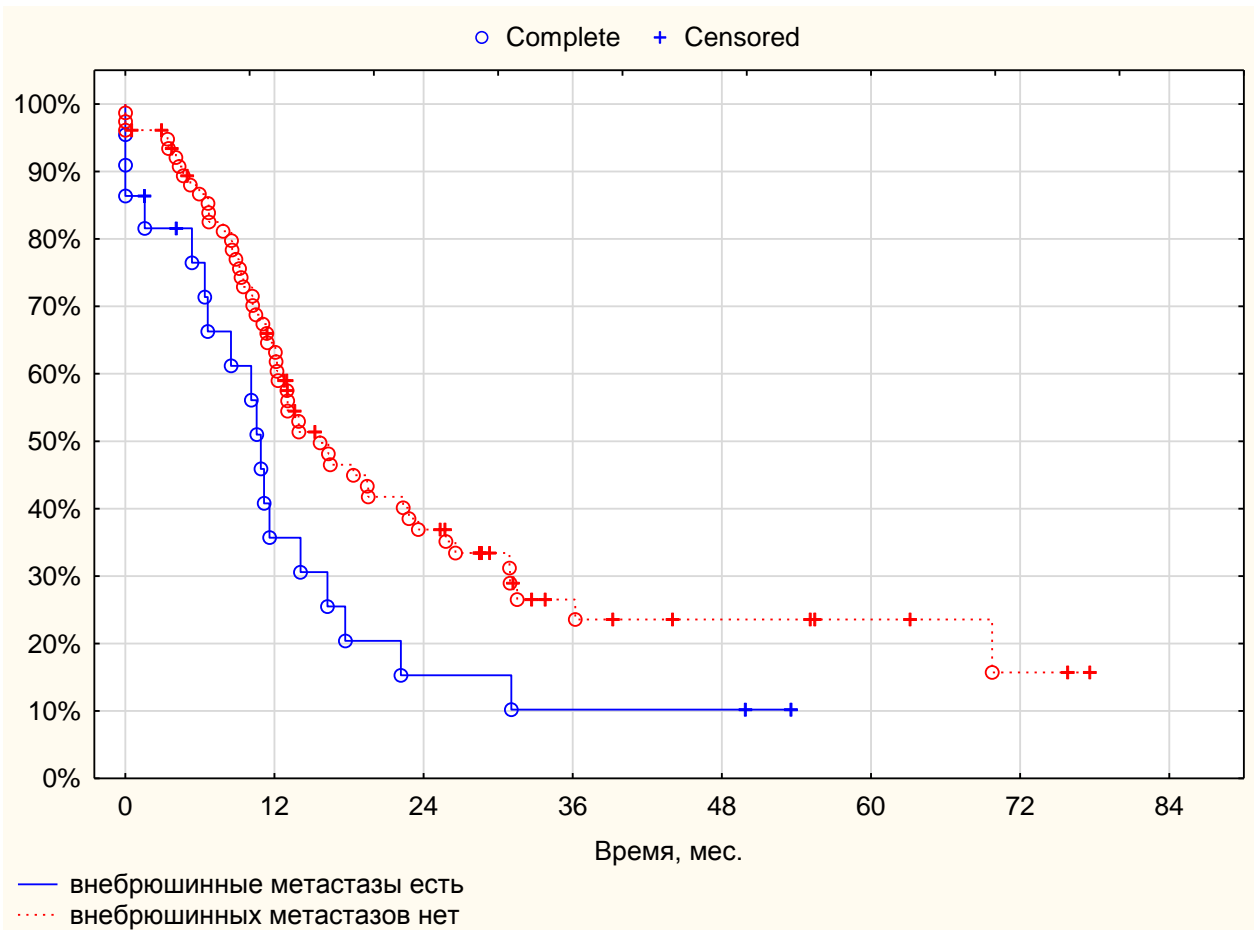


Рисунок 31 — Прогностическое влияние наличия внебрюшинных метастазов у больных, оперированных по поводу РТК с ПК, на безрецидивную выживаемость

Таблица 19 — Показатели безрецидивной выживаемости пациентов, перенесших ЦО и ГВБХТ по поводу РТК и ПК в зависимости от статистически значимых факторов прогноза

Фактор	Безрецидивная выживаемость					p
	1-лет,%	2-лет,%	3-лет,%	5-лет,%	Медиана, мес.	
Возраст						
54 года и менее	29,7±11,1	11,8±7,8	0	0	8,9(6,6;12,6)	0,016
Более 54 лет	63±5,6	34,7±5,8	26,5±5,7	17,8±8,1	16,3(10,1;35,8)	
Локализация первичной опухоли в ободочной кишке						
ЛПОК	63,7±6,0	42,6±6,4	27,8±6,5	18,5±8,7	16,4(10,2;46,3)	0,004
ППОК	43,6±9,0	10,9±5,9	0	0	10,2(5,8;16,6)	

Продолжение таблицы 19

Наличие внебрюшинных метастазов						
есть	35,7±10,7	15,3±8,1	10,2±6,8	0	10,6(5,7;16,4)	0,033
нет	63,2±5,6	36,9±5,9	23,6±5,9	21,7±7,5	15,4(9,2;34,0)	

5.3 Результаты генетических исследований у больных раком толстой кишки с перитонельным карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией

В рамках исследования был выполнен анализ уровня экспрессии генов, входящих в панель для определения эпителиально-мезенхимального перехода, разработанную ранее: *CDH1*, *CFTR*, *MACC1*, *MUC2*, *PLS3*, *RARRES3*, *SFRP2*, *TFF3*, *VIM*, *ZEB1*, *ZEB2* [5]. Также произведена оценка мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, изучение микросателитного статуса в первичной опухоли толстой кишки и карциноматозных узлах у 56 больных, перенесших ЦО с ГВБХТ по поводу РТК с ПК. Наличие химио- и/или лучевой терапии в анамнезе служило критерием невключения пациентов в исследование. Во время операции производился забор для генетического анализа следующих тканей: гистологически неизменная слизистая оболочка и ткань первичной опухоли толстой кишки, ткань карциноматозного узла. Все исследуемые образцы были гистологически верифицированы.

Медиана возраста пациентов, у которых проводилось генетическое исследование составила 65(59;71) лет (Таблица 20). Примерно с равной частотой среди них были женщины и мужчины — 30(46,4%) и 26(53,6%), соответственно.

У большинства пациентов опухоль локализовалась в ободочной кишке — 51(91%) и лишь в 5(9%) случаях — в прямой. В исследование включены больные только с синхронным карциноматозом без химиотерапии в анамнезе.

Таблица 20 — Демографические и клинико-морфологические данные больных РТК с ПК, у которых проводились генетические исследования

Признак	n=56
Возраст, медиана (квартили)(min-max), лет	65(59;71) (40-86)
Пол	
Женский	30(46,4%)
Мужской	26(53,6%)
Локализация первичной опухоли	
Правые отделы ободочной кишки	16(28,5%)
Левые отделы ободочной кишки	35(62,5%)
Прямая кишка	5(9%)
Синхронность карциноматоза	
Синхронный	56(100%)
Метахронный	0
Гистологическая форма	
Аденокарцинома	36(64,3%)
Умеренно-дифференцированная	26
Низко-дифференцированная	10
Слизистая аденокарцинома	17(30,4%)
Перстневидноклеточный рак	3(5,3%)
Критерий T	
T3	5(9%)
T4a	34(61%)
T4b	17(30%)
Критерий N	
N0	11(20%)
N+	45(80%)

Продолжение таблицы 20

Количество исследованных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	20(13;36)(5-89)
Количество пораженных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	7(3;16)(6-52)
Уровень онкомаркеров	
РЭА, медиана (квартили) (min-max) нг/мл	9(4;26) (0,5-640)
СА-19-9, медиана (квартили) (min-max) Ед/мл	12(3;40) (0-2010)
Отдаленные гематогенные метастазы	
Нет	33(59%)
Есть	23(41%)
Легкие	6(11%)
Печень	16(29%)
Печень и легкие	1(2%)
ПКИ, медиана (квартили)(min-max)	5 (2;9,5) (1-26)
<3	18(32%)
3-10	28(50%)
>10	10(18%)
Число пораженных областей, медиана (квартили)(min-max)	3(1;5) (1-13)

При гистологическом исследовании первичной опухоли установлено, что большинство новообразований были представлены аденокарциномой различной степени дифференцировки — 36(64,3%) наблюдений, реже диагностировалась слизистая аденокарцинома — в 17(30,4%) случаях и перстневидноклеточный рак — у 3(5,3%) пациентов.

Опухоль у большинства больных прорастала все слои кишечной стенки и характеризовалась критерием Т4а — в 34(61%) и Т4в — в 17(30%) наблюдениях. Поражение регионарных лимфоузлов метастазами зарегистрировано в 45(80%) случаях. Медиана количества удаленных с препаратом и пораженных лимфоузлов

была 20(13;36)(5-89) и 7(3;16)(6-52), соответственно. Медианные значения онкомаркеров РЭА и Са 19-9 были повышены относительно нормальных значений — 9(4;26) нг/мл и 12(3;40) Ед/мл, соответственно. Отдаленные гематогенные метастазы были диагностированы на момент операции у 23(41%) пациентов. Анализ распространенности карциноматоза показал, что медианное значения ПКИ было 5 (2;9,5), а числа пораженных зон — 3(1;5).

Медиана длительности циторедуктивной операции в группе больных, где были проведены генетические исследования составила 240(180;280)(130-605) мин, а уровень интраоперационной кровопотери 200(100;250)(5-1000) мл. Осложнения в послеоперационном периоде развились у 12(21,2%) больных. В среднем больные выписывались на 12(9;15)(4-51) день после операции.

Стоит отметить, что экспрессия 7 из 11 исследуемых генов в первичной опухоли толстой кишки статистически значимо отличалась от экспрессии в карциноматозном узле — *MUC2* ($p=0,001$), *PLS3* ($p=0,013$), *SFRP2* ($p=0,000002$), *TFF3* ($p=0,007$), *VIM* ($p=0,00002$), *ZEB1* ($p=0,0038$), *ZEB2* ($p=0,00003$).

При этом на фоне пониженной экспрессии генов *CDH1*, *MUC2*, *RARRES3*, *TFF3*, *ZEB2* относительно гистологически неизменной слизистой толстой кишки зарегистрированы низкие уровни экспрессии генов *CDH1*, *MUC2*, *RARRES3*, *TFF3* и повышенная экспрессия гена *ZEB2* в карциноматозном узле. В то же время, повышенной экспрессии генов *MACC1*, *PLS3*, *ZEB1* в опухоли соответствовал повышенный уровень экспрессии и в КУ для всех трех генов. Неизменный уровень этого показателя для генов *CFTR*, *SFRP2*, *VIM* в первичной опухоли соответствовал неизменному по отношению к слизистой оболочке уровню экспрессии гена *CFTR*, повышенному для *SFRP2* и *VIM*.

Тенденцию к увеличению уровня экспрессии в КУ можно проследить для 6 генов (*PLS3*, *RARRES3*, *SFRP2*, *VIM*, *ZEB1*, *ZEB2*). Напротив, подавление уровня экспрессии в КУ относительно первичной опухоли можно отметить у 3 генов (*CDH1*, *MUC2*, *TFF3*). Причем снижение этого уровня происходит на фоне уже подавленной экспрессии в метастазах. Экспрессия генов *CFTR*, *MACC1* в опухоли и КУ практически одинакова (Таблица 21, Рисунок 32).

Таблица 21 — Значения экспрессии генов в первичной опухоли и карциноматозных узлах

Гены	Экспрессия гена, lg 10				p
	Первичная опухоль (n=56)		КУ (n=56)		
	Me	(квартили)(min/max)	Me	(квартили)(min/max)	
<i>CDH1</i>	-0,23	(-0,5;0)(-1/-0,37)	-0,31	(-0,62;-0,04)(-1,3/0,27)	0,14
<i>CFTR</i>	0	(-0,18;0,4)(-0,85/1,15)	0	(-0,52;0,29)(-1,3/1,19)	0,12
<i>MACC1</i>	0,61	(0;0,95)(-0,68/1,6)	0,58	(0,13;0,9)(-0,69/1,8)	0,78
<i>MUC2</i>	-0,39	(-1,55;0)(-3,5/1,18)	-1,5	(-2,6;-0,12)(-4,1/1,17)	0,001
<i>PLS3</i>	0,51	(0;0,85)(-0,8/1,75)	0,85	(0,13;1,2)(-1,16/1,8)	0,013
<i>RARRES3</i>	-0,57	(-1,03;0)(-2,3/0,97)	-0,39	(-0,9/0,06)(-2,12/0,68)	0,4
<i>SFRP2</i>	0	(-1,2;0,71)(-3,5/2,2)	1,01	(0,1;1,7)(-1,62/2,9)	,000002
<i>TFF3</i>	-0,2	(-0,54;0,11)(-1,5/0,9)	-0,35	(-1,09;0)(-2,5/0,67)	0,007
<i>VIM</i>	0	(-0,52;0,37)(-1,8/1,6)	0,72	(0;1,4)(-1,25;2,4)	0,00002
<i>ZEB1</i>	0,12	(-0,26;0,37)(-1,1/1,1)	0,55	(0;1,17)(-1,74/2,1)	0,0038
<i>ZEB2</i>	-0,05	(-0,5;0,28)(-1,54/1,4)	0,63	(0;1)(-0,86/2,1)	0,00003

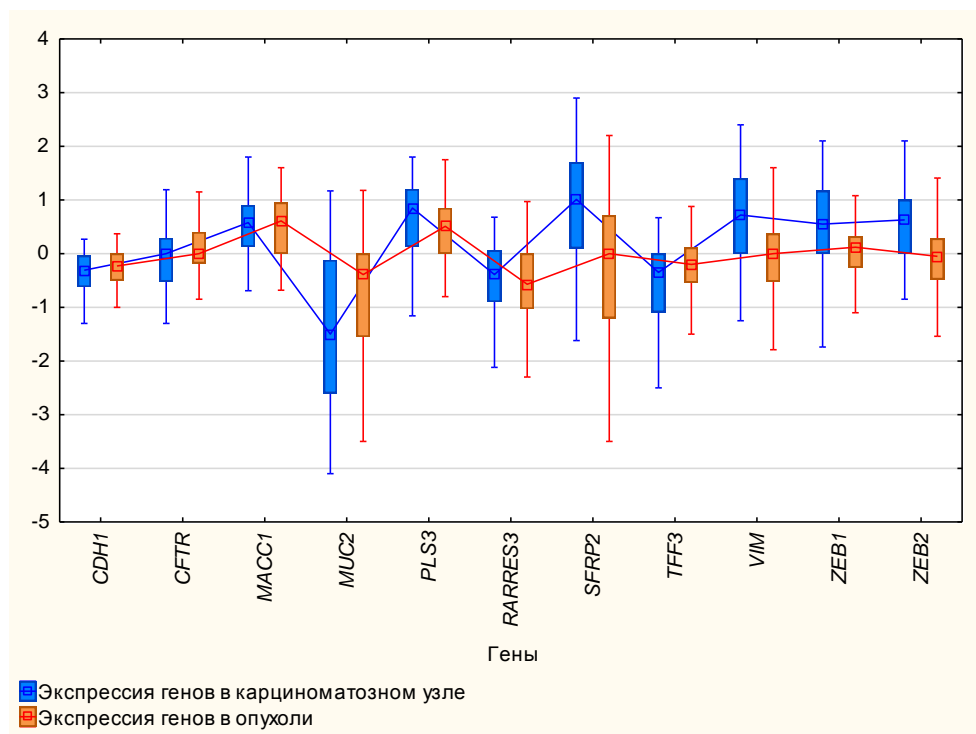


Рисунок 32 — Сравнительная диаграмма экспрессии генов в опухоли толстой кишки и карциноматозных узлах

Для определения зависимости уровня экспрессии генов в КУ по отношению к первичной опухоли был выполнен корреляционный анализ. Стоит отметить, что для 10 из 11 исследуемых генов (*CDH1*, *CFTR*, *MACC1*, *MUC2*, *PLS3*, *RARRES3*, *TFF3*, *VIM*, *ZEB1*, *ZEB2*) отмечается зависимость умеренной силы ($0,3 < r_s < 0,7$) между уровнем экспрессии этих генов в карциноматозном узле и в первичной опухоли. Несмотря на увеличение уровня экспрессии гена *SFRP2* в КУ по сравнению с первичной опухолью, корреляционный анализ не выявил зависимости между экспрессией гена в опухоли и КУ ($r_s = 0,28$) (Таблица 22).

Таблица 22 — Корреляция экспрессии генов между первичной опухолью и КУ

Гены	r_s	p
<i>CDH1</i>	0,51	0,00005
<i>CFTR</i>	0,56	0,00006
<i>MACC1</i>	0,5	0,000089
<i>MUC2</i>	0,53	0,000025
<i>PLS3</i>	0,65	0,000000
<i>RARRES3</i>	0,65	0,000000
<i>SFRP2</i>	0,28	0,03
<i>TFF3</i>	0,56	0,000006
<i>VIM</i>	0,58	0,000003
<i>ZEB1</i>	0,65	0,000000
<i>ZEB2</i>	0,51	0,00006

Проведенный Cox-регрессионный анализ влияния уровня экспрессии гена в первичной опухоли и карциноматозном узле на общую выживаемость больных, перенесших ЦО с ГВБХТ, не установил статистически значимого влияния ни одного из генов на сроки выживаемости больных (Таблица 23).

Близкие к статистически значимым результатам продемонстрировали гены *CFTR* и *VIM* в опухоли, *ZEB1* в карциноматозном узле. Возможно, в дальнейшем

при наборе материала будет достигнута статистическая значимость результатов и продемонстрировано влияние экспрессии указанных генов на ОВ. Однако, в настоящее время необходимо констатировать, что на показатели выживаемости оказывают влияние другие факторы — ПКИ, локализация первичной опухоли, а не ее генетический статус.

Таблица 23 — Однофакторный Соx-регрессионный анализ влияния уровня экспрессии гена в первичной опухоли и карциноматозном узле на общую выживаемость больных, перенесших ЦО с ГВБХТ

Название гена	Однофакторный анализ	
	ОШ ДИ 95%	(p)
<i>CDH1</i>	0,99(0,7-1,4)	0,98
<i>CDH1k*</i>	1,02(0,73-1,4)	0,9
<i>CFTR</i>	1,5(1,0-2,35)	0,051
<i>CFTRk</i>	0,93(0,64-1,37)	0,73
<i>MACC1</i>	0,93(0,62-1,39)	0,72
<i>MACC1k</i>	1,2(0,7-2,0)	0,49
<i>MUC2</i>	1,4(0,97-2,0)	0,07
<i>MUC2k</i>	1,02(0,7-1,5)	0,91
<i>PLS3</i>	1,4(0,9-2,2)	0,15
<i>PLS3k</i>	0,59(0,3-1,1)	0,1
<i>RARRES3</i>	1,1(0,7-1,6)	0,7
<i>RARRES3k</i>	1,08(0,7-1,7)	0,73
<i>SFRP2</i>	1,3(0,8-1,9)	0,26
<i>SFRP2k</i>	1,0(0,7-1,5)	0,99
<i>TFF3</i>	0,83(0,6-1,2)	0,32
<i>TFF3k</i>	0,9(0,5-1,6)	0,64
<i>VIM</i>	1,5(0,97-2,3)	0,069
<i>VIMK</i>	1,4(0,9-2,3)	0,16

Продолжение таблицы 23

<i>ZEB1</i>	0,92(0,6-1,4)	0,7
<i>ZEB1k</i>	1,6(0,95-2,7)	0,07
<i>ZEB2</i>	0,8(0,5-1,2)	0,26
<i>ZEB2k</i>	0,75(0,4-1,3)	0,29

*CDH1k** — индекс *k* после названия гена указывает на то, что уровень экспрессии этого гена определялся в карциноматозном узле.

Проведенный анализ позволил выявить соматические мутации гена *BRAF* в 4(7%) и 3(5%) из 56 образцов в первичной опухоли и КУ, соответственно. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* были выявлены в 31(55%) и 3(5%) случаев, соответственно, с одинаковой частотой в первичной опухоли и КУ (Таблица 24).

Таблица 24 — Частота мутаций в генах семейства *RAS* и *BRAF* в первичной опухоли и КУ

Ген	Первичная опухоль (n=56)	КУ (n=56)
<i>BRAF</i>	4(7%)	3(5%)
<i>KRAS</i>	31(55%)	31(55%)
<i>NRAS</i>	3(5%)	3(5%)

Таким образом, мутации генов семейства *RAS* (*KRAS* и *NRAS*) и *BRAF* были зарегистрированы у 38 из 56 пациентов в первичной опухоли, а общая частота мутаций составила 68%. В КУ мутации выявлены в 37(66%) образцах из 56.

Анализ дискордантности по мутационному статусу между первичной опухолью и карциноматозными узлами позволил установить, что в двух наблюдениях мутации в генах *BRAF* (p.V600E) и *KRAS* (p.G13D) были обнаружены лишь в первичной опухоли и отсутствовали в КУ. Мутации в гене *KRAS* (p.D54N и p.G12D) у двух больных выявлены только в КУ и отсутствовали в опухоли. Еще у одного пациента в первичной опухоли в гене *KRAS* была

выявлены мутация G12D, а в карциноматозном узле — G13D. Таким образом, дискордантность между первичной опухолью и ее карциноматозным узлом по мутационному статусу имела место у 5(9%) из 56 пациентов.

Был проведен однофакторный Cox-регрессионный анализ с целью определить влияние мутаций генов семейства RAS и BRAF в первичной опухоли и карциноматозном узле на общую выживаемость больных, перенесших ЦО с ГВБХТ (Таблица 25). Было установлено, что лишь мутации в гене *BRAF* первичной опухоли оказывали влияние на выживаемость больных — ОШ=3,5; ДИ 1,0-11,9 ($p=0,04$) и были ассоциированы с худшими показателями ОВ (Рисунок 33).

Таблица 25 — Однофакторный Cox-регрессионный анализ влияния наличия мутаций семейства RAS и BRAF в первичной опухоли и карциноматозном узле на общую выживаемость больных, перенесших ЦО с ГВБХТ

Название гена	Однофакторный анализ	
	ОШ	ДИ 95%
<i>BRAF</i>	3,5(1,0-11,9)	0,04
<i>BRAF k*</i>	2,4(0,58-10,6)	0,21
<i>KRAS</i>	1,2(0,6-2,3)	0,57
<i>KRAS k</i>	1,3(0,7-2,6)	0,39
<i>NRAS</i>	2,2(0,63-7,3)	0,21
<i>NRAS k</i>	2,2(0,63-7,3)	0,21

*BRAF k** — индекс k после названия гена указывает на то, что уровень экспрессии этого гена определялся в карциноматозном узле.

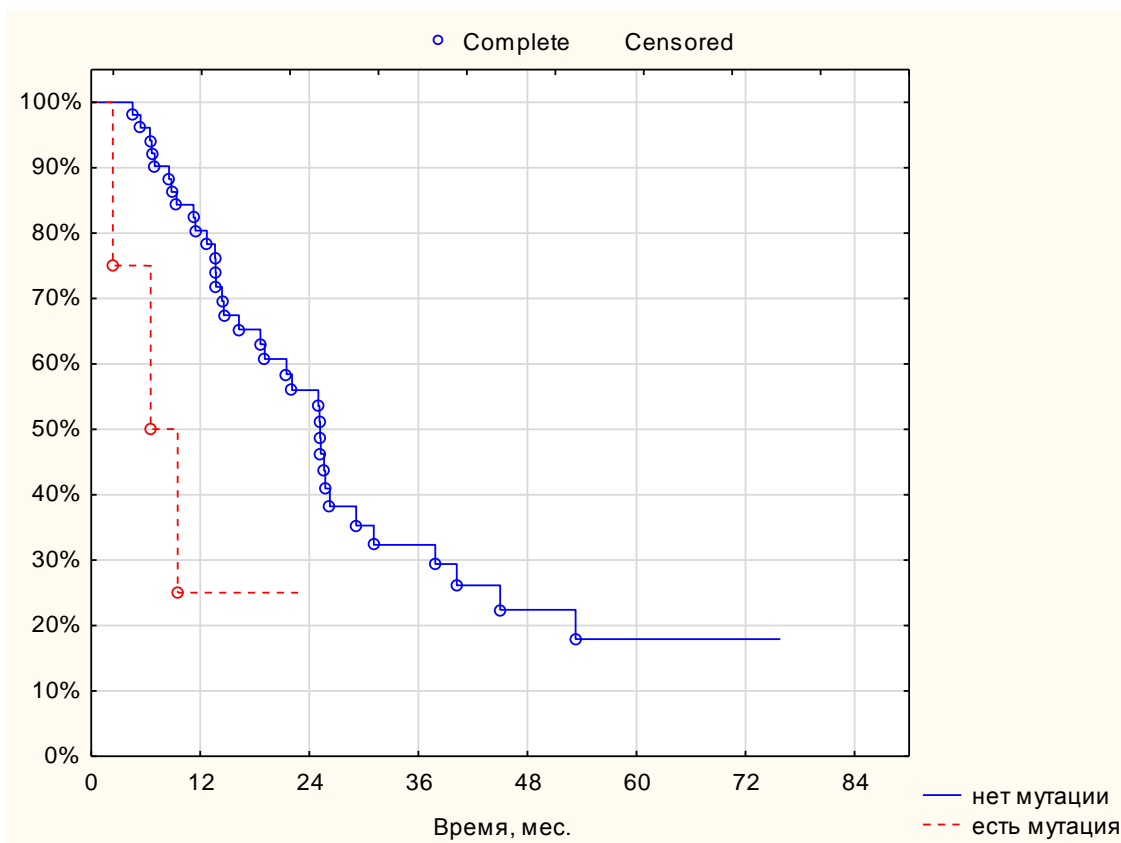


Рисунок 33 — Общая выживаемость больных РТК с ПК, перенесших ЦО с ГВБХТ, в зависимости от статуса гена BRAF в первичной опухоли

Анализ первичных опухолей на микросателлитную нестабильность показал, что все опухоли и карциноматозные узлы были микросателлитно стабильными. Конкордантность по микрасателлитному статусу равна 100%.

Глава 6. ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАРЦИНОМАТОЗОМ, НЕ СОПРОВОЖДАВШИЕСЯ ПОЛНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИЕЙ

Из 17 человек, в ходе оперативного вмешательства у которых не была достигнута полная циторедукция в отношении карциноматоза, в 10 наблюдениях были выполнены паллиативные резекции толстой кишки по поводу «симптомных» опухолей. Пять пациентов перенесли симптоматические операции, а в двух случаях оперативные вмешательства были ограничены эксплоративной лапаротомией.

Анализ причин отказа от выполнения полной циторедукции показал, что в 6 случаях это было связано с местным распространением первичной опухоли (врастание опухоли в желудок и поджелудочную железу (n=1), корень брыжейки тонкой кишки (n=2), тонкую кишку и матку с придатками (n=1), тонкую кишку (n=2)). Распространенность перитонеального карциноматоза (обширное вовлечение диафрагмы и нижней полой вены по одному наблюдению в группе) стала причиной отказа от полной циторедукции в 2-х наблюдениях. Еще одной причиной стало наличие множественных метастазов рака: в печени — в 9, в легкие — в 1, в печень и легкие — в 2-х наблюдениях (таблица 26).

Таблица 26 — Причины отказа от выполнения полной циторедукции

Причина	Число наблюдений
Местное распространение первичной опухоли	6
Распространенность ПК	2
Множественные метастазы в печень	9
Множественные метастазы в легкие	1
Множественные метастазы в печень и легкие	2

Продолжение таблицы 26

Сопутствующие заболевания в стадии субкомпенсации	2
---	---

В 5 случаях имелось сочетание 2, а в одном — 3 факторов, не позволивших осуществить полную циторедукцию.

Медиана возраста 17 больных группы «нерадикальных» операций была равна 65(61;74) (38-81) годам (Таблица 27).

Таблица 27 — Характеристика больных РТК с ПК, операции которых не сопровождались полной циторедукцией

Признак	n=17
Возраст, медиана (квартили)(min-max), лет	65(61;74) (38-81)
Пол	
Женский	12(71%)
Мужской	5(29%)
Локализация первичной опухоли	
Правые отделы ободочной кишки	5(29%)
Левые отделы ободочной кишки	9(53%)
Прямая кишка	3(18%)
Время выявления карциноматоза	
Синхронный	15(88%)
Метахронный	2(12%)
Гистологическая форма (n=10)	
Умереннодифференцированная аденокарцинома	7(70%)
Низкодифференцированная аденокарцинома	3(30%)
Критерий T	
T3	2(11,5%)

Продолжение таблицы 27

T4a	11(65%)
T4b	4(23,5%)
Критерий N	
N0	2(11,5%)
N+	14(82,5%)
Nx	1(6%)
Количество исследованных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	14(7,5;33)(5-55)
Количество пораженных лимфоузлов, медиана (квартили)(min-max)	9(1,5;17,5)(0-41)
Уровень онкомаркеров	
РЭА, медиана (квартили) (min-max) нг/мл	40,4(6,6;394) (0,8-2571,4)
СА-19-9, медиана (квартили) (min-max) Ед/мл	21,8(9,8;159,1) (2,9-2010)
Отдаленные гематогенные метастазы	
Нет	5(29%)
Есть	12(71%)
Легкие	1(6%)
Печень	9(53%)
Печень и легкие	2(12%)
ПКИ, медиана (квартили)(min-max)	7 (5;12) (1-25)
Число пораженных областей, медиана (квартили)(min-max)	5(3;6) (1-13)

При анализе полового состава группы было установлено, что в ней, как и в группе ЦО с ГВБХТ (n=102), преобладали женщины, которых было 12(71%), в то время, как мужчин — только 5(29%).

Первичная опухоль локализовалась в левых и правых отделах ободочной кишки — у 9(53%) и 5(29%) наблюдениях, соответственно. У 3(18%) пациентов имела место опухоль прямой кишки. В большинстве наблюдений в группе «нерадикальных» операций — у 15(88%) пациентов ПК был синхронным.

Анализ результатов патоморфологического исследования удаленных препаратов после 10 паллиативных резекций позволил установить, что в 7 наблюдениях опухоль толстой кишки была представлена умеренно, а в 3 — низкодифференцированной аденокарциномой.

Определение критерия T и N в 10 случаях производилось по результатам патоморфологического исследования, удаленного во время паллиативной резекции препарата толстой кишки. У 7 больных после симптоматических и эксплоративных операций стадирование производилось с учетом данных предоперационного обследования (КТ и МРТ брюшной полости, малого таза) и данных интраоперационной ревизии. Так, у 11(65%) пациентов глубина инвазии первичной опухоли в кишечную стенку и окружающие ткани по результатам гистологического исследования удаленных препаратов соответствовало критерию T4a. У 4(23,5%) больных отмечалось врастание опухоли в окружающие структуры и ткани, обозначаемое индексом T4b. В 2(11,5%) наблюдениях в соответствии с 7-ой редакцией классификации TNM опухоль соответствовала критерию T3.

В большинстве наблюдений по данным патоморфологического исследования удаленного препарата (n=10), а также данных КТ, МРТ у больных без резекции кишки (n=7) было диагностировано метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов — у 14(82,5%) пациентов. Отсутствие метастазов рака в лимфоузлах отмечено в 2(11,5%) случаях. В 1(6%) наблюдении достоверно оценить состояние регионарных лимфоузлов не удалось.

Медиана удаленных во время паллиативной резекции (n=10) лимфатических узлов по данным патоморфологического исследования составила 14(7,5;33)(5-55), а метастазы обнаружены в 9(1,5;17,5)(0-41).

Медианное значение уровня РЭА оказалось выше нормальных — 40,4(6,6;394)(0,8-2571,4) нг/мл, и существенно превышало аналогичный

показатель в группе ЦО с ГВБХТ (n=102) — 7,5 нг/мл (p=0,04). Медиана СА 19-9 до операции оставалась в пределах референсных значений — 21,8(9,8;159,1)(2,9-2010) Ед/мл.

В исследуемой группе больных, у 11(65%) из 17 имелись отдаленные метастазы в паренхиматозные органы: у 8(47%) — в печень, у 1(6%) — в легкие и в 2(12%) наблюдениях имелось сочетанное поражение печени и легких.

Медиана ПКИ, характеризующая диссеминацию первичной опухоли по париетальной и висцеральной брюшине, была 7 (5;12) (1-25), что было статистически значимо больше, чем в группе ЦО и ГВБХТ (n=102) — 3 (2;8) (p=0,011).

Для оценки распространения карциноматоза в брюшной полости также была рассчитана медиана зон поражения, которая составила 5(3;6) (1-13), статистически значимо превышая показатель в группе операций с полной циторедукцией (n=102) — 2(1;5) (p=0,019).

При анализе непосредственных результатов оперативных вмешательств у 17 больных из группы «нерадикальных» операций установлено, что медиана уровня интраоперационной кровопотери была минимальна, составив 50(50;100)(0-200) мл. Медиана продолжительности хирургического вмешательства оказалась равна 170(110;240) мин. при разбросе значений от 60 до 330 минут.

Анализ сроков послеоперационного пребывания пациентов в стационаре установил, что медиана этого показателя была равна 11 (8;14)(4-20) дням, что не отличалось от аналогичного показателя в группе ЦО с ГВБХТ (n=102). Послеоперационные осложнения, развившиеся у двух (11,8%) из 17 пациентов были купированы при помощи консервативных мероприятий.

Медиана общей выживаемости в группе 17 пациентов, операции которых не сопровождалась полной циторедукцией, являясь по своей сути нерадикальными, составила 8,7(3,9;13,0) месяцев (Рисунок 34). Этот показатель статистически значимо ниже медианы ОВ в группе 100 выживших больных после первичной операции с полной циторедукцией и ГВБХТ — 31(16,6;н/д) месяц (p=0,00001).

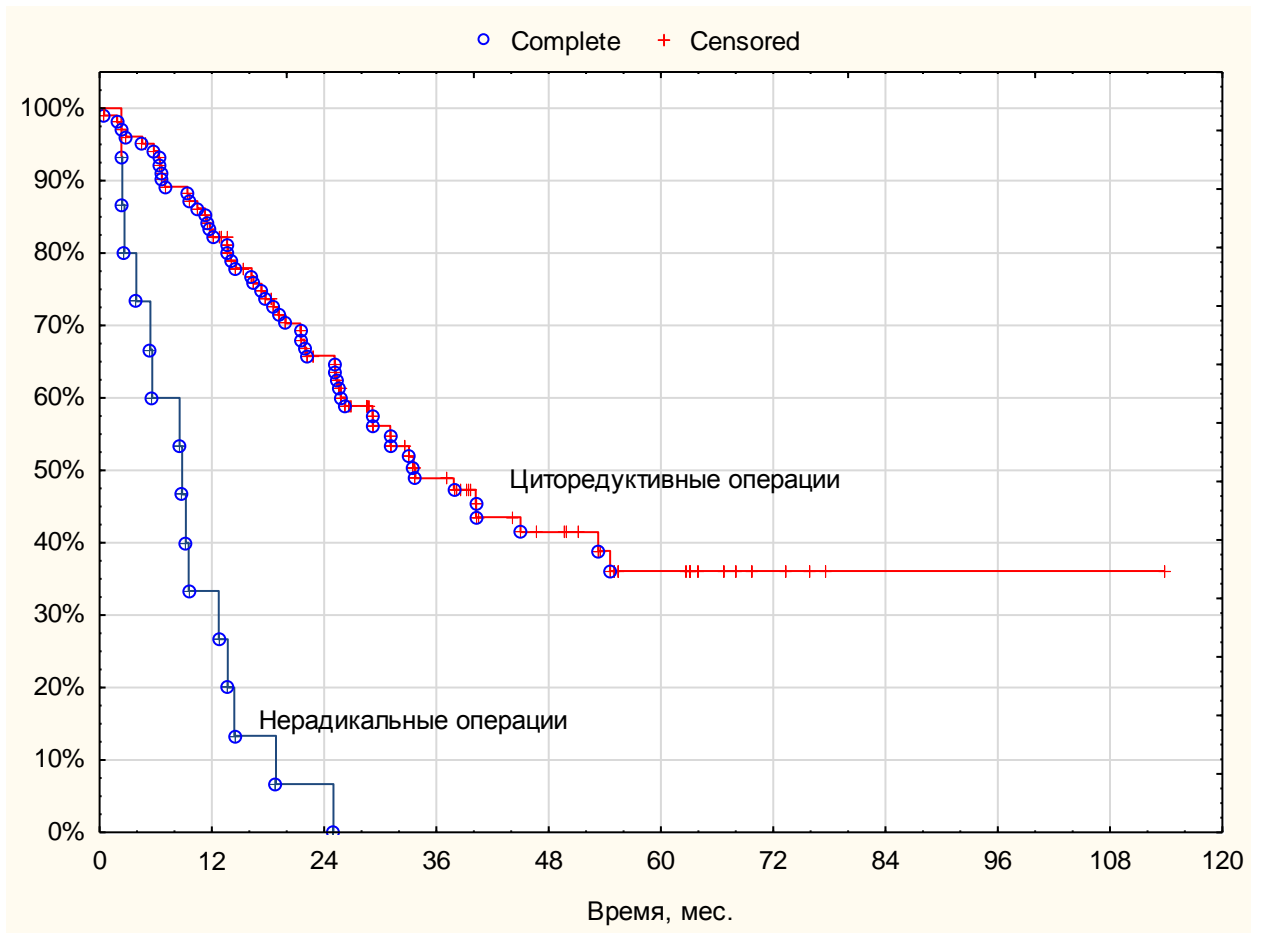


Рисунок 34 —График общей выживаемости больных в группе циторедуктивных операций с полной циторедукцией и группе нерадикальных вмешательств

Стоит отметить, что оперативные вмешательства в этой группе больных носили сугубо паллиативный или симптоматический характер. В ряде случаев это была попытка интраоперационно установить точную распространенность процесса и оценить возможность выполнения полной циторедукции. Необходимо подчеркнуть, что ни одно из «нерадикальных» оперативных вмешательств ($n=17$) не закончилось гибелью больного, а частота послеоперационных осложнений (11,8%) статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя (21,5%) в группе операций ($n=102$) с полной циторедукцией ($p=0,4$). Данный факт оправдывает подход, при котором решение вопроса о целесообразности ЦО в случаях, когда оценить распространенность ПК на дооперационном этапе затруднительно, необходимо выполнить лапаротомию и интраоперационную ревизию органов брюшной полости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время рак толстой кишки в России по распространенности занимает 2-е место у мужчин и 3-е место у женщин среди всех локализаций злокачественных новообразований. Около 25% больных РТК диагностируется в четвертой стадии заболевания [4].

Метастазы РТК по брюшине — третья по частоте локализация метастазирования опухолей толстой кишки после поражения печени и легких. По данным авторов, частота обнаружения синхронного карциноматоза брюшины во время операций по поводу рака толстой кишки достигает 15% [69], в то время как метастазы ПК развиваются у 4,2% оперированных больных [92].

У 25% больных с ПК помимо имплантационного, реализован также гематогенный путь метастазирования и уже имеются отдаленные метастазы в паренхиматозные органы [44, 50, 68, 108, 122]. Кроме того, более, чем у 50% больных, оперированных радикально по поводу колоректального рака с синхронным ПК возникает рецидив карциноматоза.

В то же время, лишь комбинированный подход, заключающийся в проведении циторедуктивной операции, направленной на удаление всех проявлений опухоли из брюшной полости, с последующим проведением гипертермической внутрибрюшной химиотерапии позволяет у отобранных пациентов добиться существенного улучшения общей выживаемости, по сравнению с больными, получавшими только системную химиотерапию [24, 32, 78, 129].

В данное проспективное клиническое обсервационное исследование было включено 119 пациентов, оперированных в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ, по поводу ПК на фоне РТК. У 17(14,3%) больных после лапаротомии и ревизии органов брюшной полости было решено отказаться от выполнения циторедуктивной операции в полном объеме в силу распространенности опухолевого процесса. Оперативные вмешательства в этой группе носили паллиативный или симптоматический характер, в ряде случаев были ограничены

эксплоративной лапаротомией. У 102 (85,7%) пациентов в ходе операции удалось добиться полной циторедукции. Медиана возраста 102 больных, перенесших ЦО и ГВБХТ, была равна 65 (58;70) (36-86) годам). В группе преобладали женщины, которых было 63(62%), в то время, как мужчин — 39(38%). В подавляющем большинстве наблюдений в группе первичная опухоль локализовалась в левых и правых отделах ободочной кишки — в 57(56%) и 32(31%) наблюдениях, соответственно. Лишь в 13(13%) случаях опухоль прямой кишки метастазировала по брюшине. Большинство пациентов группы — 81(79%), перенесли циторедуктивные операции по поводу синхронного карциноматоза. 21(21%) пациент оперирован по поводу метахронного ПК. В большинстве наблюдений опухоль толстой кишки была представлена аденокарциномой — 71(69,6%). Из них у 46(66%) пациентов аденокарцинома была — умеренной, а у 11(15,5%) — низкой степени дифференцировки. У 13(18,5%) пациентов с метахронным ПК не удалось получить достоверные медицинские данные о степени дифференцировки аденокарциномы.

Еще в 26(26,4%) наблюдениях была диагностирована слизистая аденокарцинома, а в 5(4%) наблюдениях — перстневидно-клеточный рак.

Более, чем в половине наблюдений, у 54(53%) пациентов, первичная опухоль прорастала ее на всю толщу, что соответствовало критерию T4a. У 26(25%) больных имелось врастание в окружающие структуры и ткани, обозначаемое индексом T4b. Лишь в 18(18%) наблюдениях опухоль была ограничена пределами кишечной стенки (критерий T3 в соответствии с 7-ой редакцией классификации TNM).

Поражение регионарных лимфатических узлов зарегистрировано у 82(80%) пациентов. В то время, как отсутствие метастазов рака в лимфоузлах отмечено в 15(15%) случаях. В 5(5%) наблюдениях получить информацию о состоянии регионарных лимфоузлов не удалось.

Описывая объем лимфодиссекции, необходимо отметить, что медиана удаленных во время первичной операции лимфатических узлов составила 20(13;32)(7-89), а медиана пораженных метастазами узлов была 6(2;11)(0-31).

Медиана уровня РЭА оказалось выше нормальных значений — 8,5 нг/мл, в то время как медиана карбо-гидратного антигена (СА 19-9) до операции оставалась в пределах референсных значений — 12 Ед/мл.

Потенциально резектабельные отдаленные гематогенные метастазы в паренхиматозные органы на момент выполнения ЦО с ГВБХТ имелись у 27(26,5%) из 102 больных. В то время, как у 75(73,5%) пациентов перитонеальный карциноматоз был единственным проявлением диссеминации опухолевого процесса.

Медиана ПКИ у 102 больных была равна 3 (2;8). Важно отметить, что у 47(46%) больных медиана ПКИ находилась в интервале значений от 3 до 10.

Распространенность ПК характеризует также медиана зон поражения — 2(1;5). При этом минимальное значение этого показателя, когда была предпринята ЦО было 1, а максимальное — 12.

Анализ непосредственных результатов первичных циторедуктивных операций и ГВБХТ у 102 больных, где была достигнута полная циторедукция медиана продолжительности хирургического вмешательства оказалась равна 240 (200;310) мин. Медиана уровня интраоперационной кровопотери оказалась равна 150 (100;300)(50-1000) мл. Интраоперационной летальности не было. Анализ сроков послеоперационного пребывания пациентов в стационаре установил, что медиана этого показателя была равна 12 (8;15)(5-85) дням. 30-дневная летальность была 1%, а трехмесячная летальность оказалась равной 2%. Развитие послеоперационных осложнений произошло у 22(21,5%) из 102 больных. В 4 наблюдениях для ликвидации осложнений потребовалось выполнение релапаротомии.

Всего развилось 40 осложнений у 22 больных. Причем, у 4 больных развились 2, у 2-х — 3, еще у 2-х— 4 осложнения. В двух случаях отмечено развитие 5 послеоперационных осложнений.

Осложнения I степени по шкале Clavien-Dindo отмечены у 4(4%), II степени — у 13(13%) больных. Осложнения IIIa степени зарегистрированы у 6(6%), а IIIb степени, потребовавшие выполнения релапаротомии, развились у 4(4%)

пациентов. Причем у двух пациентов экстренное оперативное вмешательство было выполнено в связи с развившейся несостоятельностью тонкокишечного и сигмо-ректального анастомозов. Оба пациента в дальнейшем погибли (осложнения V степени по Clavien-Dindo). Осложнения IVa степени были зарегистрированы в 8(8%) наблюдениях. Также были зарегистрированы 3 осложнения IVb степени. Двое больных погибли от развившихся осложнений — осложнения V степени.

Для определения факторов высокого риска развития осложнений при проведении циторедуктивных операций с ГВБХТ был проведен однофакторный и многофакторный анализ. При однофакторном анализе длительность операции более 340 мин. (ОШ 5,7; ДИ 95%:1,8-18,3), величина ПКИ более 4 (ОШ 3,2; ДИ 95%:1,2-8,8), уровень интраоперационной кровопотери более 100 мл (ОШ 6,1; ДИ 95%:1,7-22,6), и значение критерия T3 (ОШ 3,9; ДИ 95%:1,3-11,6) были определены, как факторы, связанные с повышенной вероятностью развития осложнений в послеоперационном периоде. Многофакторный анализ установил влияние лишь двух факторов, ассоциированных с повышенным риском развития послеоперационных осложнений: величины кровопотери (ОШ 4,5; ДИ 95%:1,02-20,1) и опухоли, глубина прорастания которой кишечной стенкой описывается критерием T3 (ОШ 5,3; ДИ 95%:1,5-19,3). Так, по всей видимости, высокий уровень кровопотери может являться показателем, косвенно свидетельствующем об объеме, мультивисцеральном характере резекции, а также травматизме ЦО, что неизбежно увеличивает частоту послеоперационных осложнений. В тоже время, большая частота осложнений, связанная с критерием T3, скорее всего, объясняется большей активностью и стремлением хирурга достичь полной циторедукции при относительно небольшой по размерам первичной опухоли.

Через 4-5 недель после выполнения циторедуктивной операции и ГВБХТ и выписки больного из стационара у 82 (82%) из 100 выживших

больных, была проведена первая линия СХ. У 18(18%) больных химиотерапия не была проведена в силу различных причин. Среди них у 6(33,5%) пациентов СХ первой линии не была проведена по причине развития

послеоперационных осложнений. Трое (16,5%) больных отказались от проведения СХ. Сведения об СХ еще у 9(50%) пациентов отсутствуют.

Анализ сроков начала первой линии СХ показал, что медиана времени от выполнения ЦО до начала проведения химиотерапии составила 1(0,97;1,4) месяц. Причем в ситуациях, когда течение послеоперационного периода сопровождалось развитием осложнений, этот показатель был выше, чем у больных с гладким течением — 1,4(1,2;1,9) и 1(0,93;1,3) мес., соответственно. Различия в показателях оказались статистически значимыми ($p=0,002$).

Анализ режимов проведения первой линии СХ показал, что в подавляющем числе наблюдений это были оксалиплатин содержащие схемы: FOLFOX и XELOX — в 30(36,7%) и 33(40,2%) из 82 случаев, соответственно. Реже применялся капецитабин в монорежиме — 11(13,5%) наблюдений. Схема Мейо применена в 3(3,6%) случаях. У одной (1,2%) больной, оперированной по поводу метастазов ПЖ и получавшей ранее химиотерапию в режиме FOLFOX после операции по поводу первичной опухоли, проводилась СХ по схеме XELIRI. Еще в 4 наблюдениях при наличии внебрюшинных метастазов была назначена химиотерапия с включением в схему лечения моноклональных антител.

Анализ продолжительности проведения первой линии СХ показал, что медианное значение этого показателя было равно 5,4(4,1;6,1) месяца. В группе больных с осложнениями и без осложнений он статистически значимо не различался — 5,3(5;6,1) и 5,5(4;6,1) месяца, соответственно ($p=0,82$). Медиана числа курсов химиотерапии составила 8(6;12). При развитии послеоперационных осложнений и без них этот показатель был также равен 8(6;12). Статистически значимых различий по числу курсов СХ у больных с осложнениями и без них не обнаружено ($p=0,7$).

У 29 из 82 пациентов, получавших первую линию СХ, проводилась вторая линия СХ. Большинство больных получали СХ с включением в схему моноклональных антител — 19(65,5%) из 29 больных. Медиана продолжительности 2-й линии составила 6,1(5;7)(1,6-22) мес., а число курсов — 8(8;12)(2-16).

У 68(68%) из 100 выживших больных, перенесших ЦО с ГВБХТ, был диагностирован возврат заболевания. Медиана времени от момента первичной операции по поводу ПК до диагностики рецидива оказалась равна 11(6,6;16,2) мес. Причем, у 43(63%) из 68 больных был выявлен рецидив ПК. Реже возврат заболевания развился в печени (n=17), легких (n=15), забрюшинных лимфатических узлах (n=8), в телах позвонков (n=2) и головном мозге (n=1). Причем у 51(75%) пациента рецидив заболевания диагностирован только в одном органе, у 16(23,5%) — в 2-х, и у одного пациента (2,5%) зарегистрированы 3 локализации рецидива болезни.

По поводу возврата заболевания из 68 больных было оперировано 29(42,6%) пациентов. Так, 17 больных перенесли вмешательства по поводу рецидива карциноматоза брюшины, 7 пациентов — по поводу метастазов в печень, 4 — в легкие. Одна пациентка была оперирована нейрохирургами по поводу метастаза рака в головной мозг. У 18 больных с рецидивом ПК проводилась системная химиотерапия, в 8 наблюдениях — симптоматическое лечение.

По поводу метастазов в печень в 9 и 1 наблюдении проводилась химиотерапия и симптоматическое лечение, соответственно. В связи с наличием метастазов в легких 9 пациентов получали СХ, а двое -симптоматическое лечение. Метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, диагностированное у 8 пациентов, стало причиной назначения СХ шести пациентам, симптоматическое лечение проводилось 2 больным. Метастазы рака в тела позвонков, выявленные у 2 пациентов, потребовали назначения лучевой терапии в качестве симптоматического лечения.

У 43(45%) из 100 больных РТК с ПК, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ, развился возврат ПК. Причем медиана времени от момента выполнения ЦО по поводу ПК до возникновения рецидива ПК составила 11,2 (9,3;17,1) (4-31,5) мес. Повторно оперировано 17 (39,5%) из 43 больных с возвратом карциноматоза.

Из 26 больных, которые не были оперированы по поводу рецидива ПК причиной отказа от операции стало наличие у пациентов внебрюшинных метастазов в 11 наблюдениях, распространенный характер ПК в 7 случаях, и тяжесть состояния у 8 пациентов.

Из 17 пациентов, перенесших операции по поводу возврата ПК, было 11(65%) женщин и 6(35%) мужчин. Медиана возраста в этой группе пациентов составила 62(53;69)(36-76) года. У 16(94%) из 17 больных в ходе циторедуктивной операции по поводу рецидива карциноматоза удалось добиться полной циторедукции. Медианное значение ПКИ в этой группе оказалось равно 4 (2;9)(1-12), а число зон брюшной полости, пораженных ПК — 3(2;5)(1-8). Медианные значения уровня РЭА и СА 19-9 не превышали нормальные показатели — 3,4 (1,8;5,5)(1-22,8) нг/мл и 16,2 (7,1;42,6)(1,4-97) Ед/мл, соответственно. Продолжительность оперативного вмешательства составила 240 (150;320)(90-700) мин., а медианный уровень кровопотери — 200 (50;300)(50-1000) мл. Циторедуктивная операция у всех этих больных была завершена проведением ГВБХТ по схеме, как при первичной операции по поводу карциноматоза.

Медиана послеоперационного койко-дня оказалась равна 11,5 (8;13)(7-32). Необходимо отметить, что летальности в группе пациентов, оперированных по поводу первого рецидива перитонеального карциноматоза, не было. Послеоперационные осложнения развились у 2 (12%) больных. В дальнейшем 15 из 17 больных, оперированных по поводу рецидива ПК, получали различные схемы СХ, в 2-х наблюдениях химиотерапия не проводилась по причине отказа больных.

Проведенный анализ сроков ОВ 43 пациентов с рецидивом ПК показал, что наилучшие показатели выживаемости были продемонстрированы больными, оперированными по поводу возврата ПК в сравнении с пациентами, которым проводилась химиотерапия ($p=0,02$) или симптоматическое лечение ($p=0,006$). Статистически значимых различий в показателях выживаемости больных, получавших СХ и симптоматическое лечение, не выявлено ($p=0,19$).

В соответствии с программой обследования 16 больных, перенесших ЦО с ГВБХТ по поводу рецидива ПК с полной циторедукцией, проходили регулярные клиничко-инструментальные обследования, в ходе которых у 8(50%) было диагностировано развитие повторного рецидива перитонеального карциноматоза. Медиана времени от момента хирургического вмешательства по поводу первого рецидива ПК до диагностирования второго рецидива карциноматоза составила 12,3(8,9;27,4)(2-28) мес. Из 8 пациентов со вторым рецидивом ПК было 4(50%) мужчин. Медиана возраста в этой группе пациентов составила 61(50;67) год. Все 8 больных были оперированы. После выполнения лапаротомии у 3-х пациентов пришлось отказаться от выполнения ЦО. У двух пациентов причиной отказа стала значительная распространенность ПК с вовлечением всех петель тонкой кишки., еще в одном наблюдении — выраженный рубцово-спаечный процесс в брюшной полости после предшествующих операций с отсутствием границ между органами брюшной полости. У 5 из 8 оперированных больных в ходе операций была достигнута полная циторедукция. Медианное значение ПКИ у этих больных была равно 4 (2;11)(2-20). Медиана числа зон поражения брюшной полости ПК составила 4 (1;5)(1-11). Медианное значение уровня РЭА оставалось в пределах референсных значений — 4,7 (2,7;64) нг/мл, а СА 19-9 было повышено до 70,8 (7,4;94) Ед/мл. Медиана времени ЦО по поводу второго рецидива ПК составила 212 (125;225)(90-240) мин., в то время, как медианный уровень кровопотери был незначительным — 100 (100;250)(70-300) мл.

Как и в случае с циторедуктивной операцией по поводу первого рецидива ПК вмешательство было завершено проведением ГВБХТ по схеме, как при первичной операции по поводу карциноматоза.

Медиана послеоперационного койко-дня составила 11 (7;18)96-22) дней. 30-дневной летальности в группе пациентов, которые были оперированы по поводу второго рецидива ПК, не было. Послеоперационные осложнения развились у 2 (25%) из 8 больных.

Из 3 пациентов со вторым рецидивом ПК, у которых пришлось отказаться от ЦО с ГВБХТ, системную химиотерапию проходила одна больная. Одной

больной СХ так и не была назначена, сведения о прохождении химиотерапии еще одним пациентом отсутствуют.

Из 5 пациентов, у которых в ходе операции по поводу второго возврата ПК удалось добиться полной циторедукции, трое получили СХ. В одном наблюдении назначение СХ не произошло по причине развившегося осложнения, в другом — отказа больной.

Говоря о повторных операциях по поводу рецидива перитонеального карциноматоза, описанных в данной работе, необходимо отметить, что решение о повторной циторедукции принималось с учетом большого числа факторов, среди которых помимо распространенности ПК, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний, учитывалось также наличие внебрюшинных метастазов, их потенциальная резектабельность. Поэтому несмотря на высокую частоту рецидива ПК, который зарегистрирован у 43(63%) из 68 больных с возвратом заболевания, повторную ЦО удалось выполнить лишь 17 больным, у 16 она завершилась полной циторедукцией. В третий раз по поводу второго рецидива ПК было оперировано 8, а полная циторедукция достигнута в 5 наблюдениях. И лишь один из пациентов, оперированный по поводу второго рецидива ПК, был оперирован еще трижды по поводу возврата карциноматоза в брюшной полости. Данный клинический пример показывает, что выполнение повторных ЦО у ограниченного круга больных с рецидивом карциноматоза и ранее оперированных по поводу РТК с ПК возможно и оправдано, поскольку позволяет если не вылечить, то существенно продлить жизнь этой категории пациентов.

Еще одной частью исследования была оценка отдаленных результатов ЦО. Анализ общей и безрецидивной выживаемости был проведен у 100 выживших после ЦО и ГВБХТ пациентов. Медиана прослеженности больных составила 25,8(13,6;39,7)(0,5-113,6) мес. Медиана безрецидивной и общей выживаемости оказалась равна 13,3(8,7;31) и 31(16,6;н/д) месяцу, соответственно. Показатели 1, 3-х и 5-ти летней БВ и ОВ у пациентов составили 58,3%, 18,2%, н/д и 81,1%, 42,2%, 29,1%, соответственно.

При унивариантном COX-регрессионном анализе следующие факторы оказались ассоциированы с лучшими показателями общей выживаемости пациентов, оперированных по поводу ПК: локализация первичной опухоли в правой половине ободочной кишки (ППОК) (ОШ=1,67; 95% ДИ 1,22-2,3; $p=0,001$), значение ПКИ (ОШ=1,1; 95% ДИ 1,04-1,15; $p=0,0005$).

Для фактора «значение ПКИ» был проведен ROC-анализ с целью определения пограничного значения с наилучшей чувствительностью и специфичностью, предсказывающего летальный исход. Пограничным значением оказался ПКИ, равный 6.

Поскольку распространенность карциноматозного поражения брюшины описывается не только величиной ПКИ, но и числом пораженных ПК регионов брюшной полости, ROC-анализ был проведен и для этого признака. При этом, значение данного фактора, равное 4, было определено, как характеризующееся наилучшими показателями чувствительности и специфичности в отношении предсказания смерти пациентов. Оказалось, что два фактора, подвергнутых ROC-анализу при проведении однофакторного COX-регрессионного анализа также статистически значимо влияли на ОВ. Так, продолжительность жизни больных, перенесших ЦО и ГВБХТ, у которых величина ПКИ была ≤ 6 (ОР=2,36; 95% ДИ 1,2-4,66; $p=0,0008$) и число зон поражения ≤ 4 (ОР=0,42; 95% ДИ 0,23-0,76; $p=0,004$) была выше, чем у пациентов с иными значениями этих показателей. Для различных гистологических типов строения первичной опухоли были построены кривые общей выживаемости. Оказалось, что наилучшие показатели ОВ были отмечены у тех пациентов, опухоли которых имели строение умеренно-дифференцированной аденокарциномы, по сравнению с другими видами рака. Поэтому, при проведении однофакторного анализа данный фактор «гистологическое строение опухоли» был разделен на: «умеренно-дифференцированную аденокарциному» и «другие виды аденокарциномы», который включил низкодифференцированную, слизистую аденокарциному и перстневидно-клеточный рак. Данный признак не оказывал влияния на выживаемость больных (ОР=0,85; 95% ДИ 0,71-1,02; $p=0,09$).

Проведенный многофакторный анализ установил, что независимыми негативными факторами прогноза ОВ были локализация первичной опухоли в ППОК (ОР=2,4; 95% ДИ 1,4-4,1; $p=0,002$) и значения ПКИ более 6 (ОР=2,6; 95% ДИ 1,5-4,6; $p=0,0007$). Число зон брюшной полости, пораженных карциноматозом, как фактор прогноза при многофакторном регрессионном анализе не оказывало влияния на сроки выживаемости больных (ОР=1,8; 95% ДИ 0,4-7,8; $p=0,43$).

При сравнении кривых общей выживаемости было определено, что выживаемость пациентов, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ по поводу ПК у больных раком ППОК, была статистически значимо ниже, по сравнению с аналогичным показателем у больных, опухоль у которых располагалась в левой половине ободочной кишки (ЛПОК) ($p=0,0009$). При этом, медиана общей выживаемости при расположении первичной опухоли в ППОК и ЛПОК была 22(13,7;33,1) мес. и 50(19,6;н/д) мес., соответственно, а 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя ОВ — 81,1%, 42,5%, 19,1%, 0% и 84,1%, 72,8%, 58,5%, 49,1%, соответственно.

Помимо локализации опухоли в ободочной кишке, на общую выживаемость влияла величина ПКИ. Так, ОВ была статистически значимо выше у пациентов, значение индекса у которых было менее 6, чем при более высоких значениях ($p=0,0007$). При этом, медиана общей выживаемости у пациентов со значением ПКИ ≤ 6 составила 46(21,3;н/д) мес., а для значений >6 — 22(6,5;35) мес. В то же время 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя ОВ у пациентов с большими и меньшими значениями ПКИ была равна 64,3%, 52,2%, 27,2%, 0% и 88,1%, 70,2%, 56,0%, 46,1%, соответственно.

Для определения факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость был проведен однофакторный СОХ-регрессионный анализ, при котором значимыми факторами себя показали: возраст больных (ОР=0,96; 95% ДИ 0,94-0,99; $p=0,02$), расположение первичной опухоли в правой половине ободочной кишки (ОР=1,4; 95% ДИ 1,12-1,94; $p=0,005$), величина ПКИ (ОР=1,1; 95% ДИ 1,02-1,13; $p=0,007$), наличие внебрюшинных метастазов РТК (ОР=1,55 95% ДИ

1,32-3,95; $p=0,03$) и уровень РЭА ($OR=1,01$; 95% ДИ 1,001-1,02; $p=0,02$), число зон брюшной полости, пораженных ПК ($OR=1,1$; 95% ДИ 1,01-1,2; $p=0,02$).

Далее, эмпирическим путем были определены пограничные значения для факторов, представленных количественными данными, и оказывающих статистически значимое влияние на показатели безрецидивной выживаемости. Для фактора «возраст больных» пограничным оказалось значение в 54 года, для фактора «ПКИ» — 12. Пограничным же значением для фактора «число зон поражения» стало число регионов брюшной полости, равное 4.

Однофакторный анализ установил статистическую значимость влияния этих факторов на безрецидивную выживаемость. Так, показатели безрецидивной выживаемости были хуже у лиц, возраст которых был моложе или равен 54 годам ($OR=2,32$; 95% ДИ 1,18-3,2; $p=0,005$), значение ПКИ менее или равно 12 — ($OR=2,33$; 95% ДИ 2,15-4,72; $p=0,005$), число пораженных карциноматозом зон более или равно 4 — ($OR=1,56$; 95% ДИ 2,32-2,95; $p=0,035$).

Как и в случае с определением статистической значимости влияния фактора «гистологическое строение первичной опухоли» на ОВ, первым этапом были построены кривые безрецидивной выживаемости для различных гистологических типов строения первичной опухоли. Наилучшие показатели БВ были зарегистрированы в тех случаях, когда первичная опухоль была представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой. Поэтому при проведении регрессионного анализа в отношении этого фактора данный признак был разделен на два типа: первичные опухоли, представленные умеренно-дифференцированной аденокарциномой и другие виды аденокарциномы: низкодифференцированная, слизистая, а также перстневидно-клеточный рак. Однофакторный анализ не выявил влияния данного фактора на БВ больных ($OR=1,13$; 95% ДИ 1,0-1,28; $p=0,058$).

Выполненный многофакторный регрессионный анализ установил статистически значимое влияние трех факторов, ухудшающих показатели БВ: возраст больных менее или равный 54 годам ($OR=2,2$; 95% ДИ 1,3-3,9; $p=0,005$),

локализация первичной опухоли в ППОК (OR=2,0; 95% ДИ 1,3-3,4; p=0,003) и наличие внебрюшинных метастазов РТК (OR=2,0; 95% ДИ 1,17-3,5; p=0,01).

После построения кривых безрецидивной выживаемости было установлено, что медиана БВ пациентов, перенесших циторедуктивные операции и ГВБХТ по поводу РТК с ПК у больных, возраст которых менее или равен 54 годам, статистически значимо ниже, чем у лиц старшего возраста — 8,9(6,6;12,6) и 16,3(10,1;35,8) мес., соответственно. (p=0,016). Причем, 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя БВ составила 29,7%, 11,8%, 0%, 0% и 63,0%, 34,7%, 26,5%, 17,8%, соответственно.

Хуже оказались также показатели БВ у больных с локализацией первичной опухоли в правой половине ободочной кишки, по-сравнению с пациентами, опухоль у которых располагалась в левой половине — медиана БВ у них была равна 10,2(5,8;16,6) и 16,4(10,2;46,3) мес., соответственно (p=0,004). В то время, как 1, 2-х, 3-х и 5-ти летняя БВ у больных при наличии опухоли в ППОК и ЛПОК были равны 43,6%, 10,9%, 0%, 0% и 63,7%, 42,6%, 27,8%, 18,5%, соответственно.

Показатели БВ зависели также и от наличия у больных внебрюшинных метастазов РТК. Так, при их наличии медианные показатели БВ были ниже, чем при отсутствии внебрюшинных метастазов РТК — 10,6(5,7;16,4) и 15,4(9,2;34,0) мес., соответственно (p=0,033). Значения одно, 2-х, 3-х и 5-ти летней безрецидивной выживаемости у больных с метастазами были ниже, чем у пациентов без метастазов — 35,7%, 15,3%, 10,2%, 0% и 63,2%, 36,9%, 23,6%, 21,7%, соответственно.

Еще одной частью исследования стало изучение экспрессии генов *CDH1*, *CFTR*, *MCC1*, *MUC2*, *PLS3*, *RARRES3*, *SFRP2*, *TFF3*, *VIM*, *ZEB1*, *ZEB2*, оценка мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, изучение микросателитного статуса в первичной опухоли толстой кишки и карциноматозных узлах у 56 больных, перенесших ЦО с ГВБХТ по поводу РТК с ПК. Во время операции производился забор для генетического анализа следующих тканей: гистологически неизменная слизистая оболочка и ткань первичной опухоли

толстой кишки, ткань карциноматозного узла. Все исследуемые образцы были гистологически верифицированы.

Медиана возраста пациентов, у которых проводилось генетическое исследование составила 65(59;71) лет. Примерно с равной частотой среди них были женщины и мужчины — 30(46,4%) и 26(53,6%), соответственно.

У большинства пациентов опухоль локализовалась в ободочной кишке — 51(91%) и лишь в 5(9%) случаях — в прямой. В исследование включены больные только с синхронным карциноматозом без химиотерапии в анамнезе. При гистологическом исследовании первичной опухоли установлено, что большинство новообразований были представлены аденокарциномой различной степени дифференцировки — 36(64,3%) наблюдений. Опухоль у большинства больных прорастала все слои кишечной стенки и характеризовалась критерием T4a — в 34(61%) и T4b — в 17(30%) наблюдениях. Поражение регионарных лимфоузлов метастазами зарегистрировано в 45(80%) случаях. Медиана количества удаленных с препаратом и пораженных лимфоузлов была 20(13;36)(5-89) и 7(3;16)(6-52), соответственно. Медианные значения онкомаркеров РЭА и Са 19-9 были повышены относительно нормальных значений — 9(4;26) нг/мл и 12(3;40) Ед/мл, соответственно. Отдаленные гематогенные метастазы были диагностированы на момент операции у 23(41%) пациентов. Анализ распространенности карциноматоза показал, что медианные значения ПКИ было 5 (2;9,5), а числа пораженных зон — 3(1;5).

Медиана длительности циторедуктивной операции в группе больных, где были проведены генетические исследования составила 240(180;280)(130-605) мин, а уровень интраоперационной кровопотери 200(100;250)(5-1000) мл. Осложнения в послеоперационном периоде развились у 12(21,2%) больных. В среднем больные выписывались на 12(9;15)(4-51) день после операции.

Стоит отметить, что экспрессия 7 из 11 исследуемых генов в первичной опухоли толстой кишки статистически значимо отличалась от экспрессии в карциноматозном узле — *MUC2* ($p=0,001$), *PLS3* ($p=0,013$), *SFRP2* ($p=0,000002$), *TFF3* ($p=0,07$), *VIM* ($p=0,00002$), *ZEB1* ($p=0,0038$), *ZEB2* ($p=0,00003$).

При этом на фоне пониженной экспрессии генов *CDH1*, *MUC2*, *RARRES3*, *TFF3*, *ZEB2* относительно гистологически неизменной слизистой толстой кишки зарегистрированы низкие уровни экспрессии генов *CDH1*, *MUC2*, *RARRES3*, *TFF3* и повышенная экспрессия гена *ZEB2* в карциноматозном узле. В то же время, повышенной экспрессии генов *MACC1*, *PLS3*, *ZEB1* в опухоли соответствовал повышенный уровень экспрессии и в КУ для всех трех генов. Неизменный уровень этого показателя для генов *CFTR*, *SFRP2*, *VIM* в первичной опухоли соответствовал неизменному по отношению к слизистой оболочке.

Тенденцию к увеличению уровня экспрессии в КУ можно проследить для 6 генов (*PLS3*, *RARRES3*, *SFRP2*, *VIM*, *ZEB1*, *ZEB2*). Напротив, подавление уровня экспрессии в КУ относительно первичной опухоли можно отметить у 3 генов (*CDH1*, *MUC2*, *TFF3*). Причем снижение этого уровня происходит на фоне уже подавленной экспрессии в метастазах. Экспрессия генов *CFTR*, *MACC1* в опухоли и КУ практически одинакова.

Для определения зависимости уровня экспрессии генов в КУ по отношению к первичной опухоли был выполнен корреляционный анализ. Стоит отметить, что для 10 из 11 исследуемых генов (*CDH1*, *CFTR*, *MACC1*, *MUC2*, *PLS3*, *RARRES3*, *TFF3*, *VIM*, *ZEB1*, *ZEB2*) отмечается зависимость умеренной силы ($0,3 < r_s < 0,7$) между уровнем экспрессии этих генов в карциноматозном узле и в первичной опухоли. Несмотря на увеличение уровня экспрессии гена *SFRP2* в КУ по сравнению с первичной опухолью, корреляционный анализ не выявил зависимости между экспрессией гена в опухоли и КУ ($r_s = 0,28$).

Проведенный Cox-регрессионный анализ влияния уровня экспрессии гена в первичной опухоли и карциноматозном узле на общую выживаемость больных, перенесших ЦО с ГВБХТ, не установил статистически значимого влияния ни одного из генов на сроки выживаемости больных. Близкие к статистически значимым результатам продемонстрировали гены *CFTR* и *VIM* в опухоли, *ZEB1* в карциноматозном узле. Возможно, в дальнейшем при наборе материала будет достигнута статистическая значимость результатов и продемонстрировано

влияние экспрессии указанных генов на ОВ. Однако, в настоящее время необходимо констатировать, что на показатели выживаемости оказывают влияние другие факторы — ПКИ, локализация первичной опухоли, а не ее генетический статус.

Проведенный анализ позволил выявить соматические мутации гена *BRAF* в 4(7%) и 3(5%) из 56 образцов в первичной опухоли и КУ, соответственно. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* были выявлены в 31(55%) и 3(5%) случаях, соответственно, с одинаковой частотой в первичной опухоли и КУ.

Таким образом, мутации генов семейства *RAS* (*KRAS* и *NRAS*) и *BRAF* были зарегистрированы у 38 из 56 пациентов в первичной опухоли, а общая частота мутаций составила 68%. В КУ мутации выявлены в 37(66%) образцах из 56.

Анализ дискордантности по мутационному статусу между первичной опухолью и карциноматозными узлами позволил установить, что в двух наблюдениях мутации в генах *BRAF* (p.V600E) и *KRAS* (p.G13D) были обнаружены лишь в первичной опухоли и отсутствовали в КУ. Мутации в гене *KRAS* (p.D54N и p.G12D) у двух больных выявлены только в КУ и отсутствовали в опухоли. Еще у одного пациента в первичной опухоли в гене *KRAS* была выявлена мутация G12D, а в карциноматозном узле — G13D. Таким образом, дискордантность между первичной опухолью и ее карциноматозным узлом по мутационному статусу имела место у 5(9%) из 56 пациентов.

Был проведен однофакторный Cox-регрессионный анализ с целью определить влияние мутаций генов семейства *RAS* и *BRAF* в первичной опухоли и карциноматозном узле на общую выживаемость больных, перенесших ЦО с ГВБХТ. Было установлено, что лишь мутации в гене *BRAF* первичной опухоли оказывали влияние на выживаемость больных — ОШ=3,5; ДИ 1,0-11,9 (p=0,04) и были ассоциированы с худшими показателями ОВ.

Анализ первичных опухолей на микросателлитную нестабильность показал, что все опухоли и карциноматозные узлы были микросателлитно стабильными. Конкордантность по микросателлитному статусу равна 100%.

Последней частью исследования стала оценка результатов операций, которые не были сопряжены с полной циторедукции и носили паллиативный или симптоматический характер. Так у 17 человек, в ходе оперативного вмешательства у которых не была достигнута полная циторедукция в отношении карциноматоза, в 10 наблюдениях были выполнены паллиативные резекции толстой кишки по поводу «симптомных» опухолей. Пять пациентов перенесли симптоматические операции, а в двух случаях оперативные вмешательства были ограничены эксплоративной лапаротомией.

Анализ причин отказа от выполнения полной циторедукции показал, что в 6 случаях это было связано с местным распространением первичной опухоли (врастание опухоли в желудок и поджелудочную железу (n=1), корень брыжейки тонкой кишки (n=2), тонкую кишку и матку с придатками (n=1), тонкую кишку (n=2)). Распространенность перитонеального карциноматоза (обширное вовлечение диафрагмы и нижней полой вены по одному наблюдению в группе) стала причиной отказа от полной циторедукции в 2-х наблюдениях. Еще одной причиной стало наличие множественных метастазов рака: в печени — в 9, в легкие — в 1, в печень и легкие — в 2-х наблюдениях.

В 5 случаях имелось сочетание 2, а в одном — 3 факторов, не позволивших осуществить полную циторедукцию.

Медиана возраста 17 больных группы «нерадикальных» операций была равна 65(61;74) (38-81) годам.

При анализе полового состава группы было установлено, что в ней, как и в группе ЦО с ГВБХТ (n=102), преобладали женщины, которых было 12(71%), в то время, как мужчин — только 5(29%).

Первичная опухоль локализовалась в левых и правых отделах ободочной кишки — у 9(53%) и 5(29%) наблюдениях, соответственно. У 3(18%) пациентов имела место опухоль прямой кишки. В большинстве наблюдений в группе «нерадикальных» операций — у 15(88%) пациентов ПК был синхронным.

Анализ результатов патоморфологического исследования удаленных препаратов после 10 паллиативных резекций позволил установить, что в 7

наблюдениях опухоль толстой кишки была представлена умеренно-, а в 3 — низкодифференцированной аденокарциномой.

Определение критерия T и N в 10 случаях производилось по результатам патоморфологического исследования, удаленного во время паллиативной резекции препарата толстой кишки. У 7 больных после симптоматических и эксплоративных операций стадирование производилось с учетом данных предоперационного обследования (КТ и МРТ брюшной полости, малого таза) и данных интраоперационной ревизии. Так, у 11(65%) пациентов глубина инвазии первичной опухоли в кишечную стенку и окружающие ткани по результатам гистологического исследования удаленных препаратов соответствовало критерию T4a. У 4(23,5%) больных отмечалось врастание опухоли в окружающие структуры и ткани, обозначаемое индексом T4b. В 2(11,5%) наблюдениях в соответствии с 7-ой редакцией классификации TNM опухоль соответствовала критерию T3. В большинстве наблюдений по данным патоморфологического исследования удаленного препарата (n=10), а также данных КТ, МРТ у больных без резекции кишки (n=7) было диагностировано метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов — у 14(82,5%) пациентов. Отсутствие метастазов рака в лимфоузлах отмечено в 2(11,5%) случаях. В 1(6%) наблюдении достоверно оценить состояние регионарных лимфоузлов не удалось. Медиана удаленных во время паллиативной резекции (n=10) лимфатических узлов по данным патоморфологического исследования составила 14(7,5;33)(5-55), а метастазы обнаружены в 9(1,5;17,5)(0-41). Медианное значение уровня РЭА оказалось выше нормальных — 40,4(6,6;394)(0,8-2571,4) нг/мл, и существенно превышало аналогичный показатель в группе ЦО с ГВБХТ (n=102) — 7,5 нг/мл (p=0,04). Медиана СА 19-9 до операции оставалась в пределах референсных значений — 21,8(9,8;159,1)(2,9-2010) Ед/мл. В исследуемой группе больных, у 11(65%) из 17 имелись отдаленные метастазы в паренхиматозные органы: у 8(47%) — в печень, у 1(6%) — в легкие и в 2(12%) наблюдениях имелось сочетанное поражение печени и легких. Медиана ПКИ, характеризующая диссеминацию первичной опухоли по париетальной и висцеральной брюшине, была 7 (5;12) (1-25), что было

статистически значимо больше, чем в группе ЦО и ГВБХТ (n=102) — 3 (2;8) (p=0,011).

Для оценки распространения карциноматоза в брюшной полости также была рассчитана медиана зон поражения, которая составила 5(3;6) (1-13), статистически значимо превышая показатель в группе операций с полной циторедукцией (n=102) — 2(1;5) (p=0,019).

При анализе непосредственных результатов оперативных вмешательств у 17 больных из группы «нерадикальных» операций установлено, что медиана уровня интраоперационной кровопотери была минимальна, составив 50(50;100)(0-200) мл. Медиана продолжительности хирургического вмешательства оказалась равна 170(110;240) мин. при разбросе значений от 60 до 330 минут.

Анализ сроков послеоперационного пребывания пациентов в стационаре установил, что медиана этого показателя была равна 11 (8;14)(4-20) дням, что не отличалось от аналогичного показателя в группе ЦО с ГВБХТ (n=102).

Медиана общей выживаемости в группе 17 пациентов, операции которых не сопровождалась полной циторедукцией, являясь по своей сути нерадикальными, составила 8,7(3,9;13,0) месяцев. Этот показатель статистически значимо ниже медианы ОВ в группе 100 выживших больных после первичной операции с полной циторедукцией и ГВБХТ — 31(16,6;н/д) месяц (p=0,00001).

ВЫВОДЫ

1. Медианы продолжительности и уровня кровопотери при первичных циторедуктивных операциях с ГВБХТ составили 240 (200;310) мин. и 150 (100;300) мл, соответственно. Выписка больных осуществлялась на 12 (8;15) день. Частота развития послеоперационных осложнений оказалась равна 21,5%, послеоперационная летальность — 2%.

2. Проведенный многофакторный анализ установил, что уровень кровопотери более 100 мл (ОШ 4,5; ДИ 95%:1,02-20,1) и глубина прорастания опухоли кишечной стенки, соответствующая критерию Т3 (ОШ 5,3; ДИ 95%:1,5-19,3), ассоциированы с повышенным риском развития послеоперационных осложнений.

3. Развившиеся после ЦО и ГВБХТ послеоперационные осложнения стали причиной отказа от системной химиотерапии у 6(30%) из 20 выживших больных с осложненным течением послеоперационного периода. Причем, сроки начала первой линии СХ в группе 14 больных с осложнениями были статистически значимо больше, чем в группе больных без осложнений (n=68) — 1,4(1,2;1,9) и 1(0,93;1,3) мес., соответственно (p=0,002).

4. У 68(68%) из 100 выживших больных, перенесших ЦО с ГВБХТ, был диагностирован возврат заболевания. При этом, у 43(63%) из 68 больных был выявлен первый рецидив ПК, по поводу которого оперированы 17(39,5%) больных, а у 16 удалось достичь полной циторедукции. По поводу второго рецидива ПК оперировано 8(50%) из 16 больных, перенесших ЦО по поводу первого рецидива ПК, причем у 5 больных достигнута полная циторедукция.

5. При медиане прослеженности больных 25,8(13,6;39,7)(0,5-113,6) мес. медиана безрецидивной и общей выживаемости оказалась равна 13,3(8,7;31) и 31(16,6;н/д) месяцу, соответственно. Показатели 1, 3-х и 5-ти летней БВ и ОВ у пациентов составили 58,3%, 18,2%, н/д и 81,1%, 42,2%, 29,1%, соответственно.

6. Многофакторный регрессионный анализ установил статистически значимое влияние трех факторов, ухудшающих показатели БВ: возраст больных

менее или равный 54 годам (ОР=2,2; 95% ДИ 1,3-3,9; $p=0,005$), локализация первичной опухоли в ППОК (ОР=2,0; 95% ДИ 1,3-3,4; $p=0,003$) и наличие внебрюшинных метастазов РТК (ОР=2,0; 95% ДИ 1,17-3,5; $p=0,01$). Независимыми негативными факторами прогноза для ОВ были локализация первичной опухоли в ППОК (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,4-4,1; $p=0,002$) и значения ПКИ более 6 (ОШ=2,6; 95% ДИ 1,5-4,6; $p=0,0007$).

7. Проведенный корреляционный анализ позволил установить зависимость умеренной силы между уровнем экспрессии для 10 из 11 генов, входящих в панель для определения эпителиально-мезенхимального перехода, в КУ по отношению к первичной опухоли. В то же время, проведенный Сох-регрессионный анализ не установил статистически значимого влияния уровня экспрессии ни одного из генов на ОВ больных РТК с ПК, перенесших ЦО с ГВБХТ. Мутации генов семейства *RAS* (*KRAS* и *NRAS*) и *BRAF* были зарегистрированы у 68% больных в первичных опухолях и 66% в КУ. Установлено, что лишь наличие мутации в гене *BRAF* первичной опухоли ухудшает показатели ОВ больных РТК с ПК после ЦО и ГВБХТ — (ОШ=3,5; ДИ 1,0-11,9, $p=0,04$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение лапаротомии и ревизии органов брюшной полости для уточнения распространенности карциноматоза у больных РТК с ПК с целью определения возможности выполнения полной циторедукции оправдано в случае невозможности установить это, опираясь на данные предоперационного обследования.

2. Выявление факторов риска развития послеоперационных осложнений, а также факторов, влияющих на БВ и ОВ необходимо учитывать при отборе больных на ЦО с ГВБХТ.

3. Перед принятием решения о целесообразности выполнения ЦО и ГВБХТ или выборе в пользу СХ у больных РТК с ПК необходимо определение статуса гена *BRAF*, поскольку наличие мутации ассоциировано с минимальными сроками ОВ.

4. Выполнение повторных ЦО у больных РТК с рецидивом ПК оправдано, поскольку увеличивает показатели ОВ в этой группе. Решение вопроса о возможности и целесообразности повторной ЦО по поводу рецидива ПК должно приниматься персонализированно с учетом мнения всех специалистов мультидисциплинарного консилиума, задействованных в лечебном и диагностическом процессе.

5. Регулярные, один раз в 3 месяца, клинико-инструментальные обследования больных РТК с ПК, перенесших ЦО с ГВБХТ, способствуют раннему выявлению возврата ПК и позволяют выделить группу больных, подлежащих повторной ЦО.

6. Перед выполнением ЦО с ГВБХТ больной должен быть обязательно предупрежден о возможном увеличении объема хирургического вмешательства, вероятном мультивисцеральном характере резекции, диктуемом распространенностью ПК, установленной по результатам интраоперационной ревизии.

7. Выполнение ЦО с ГВБХТ оправдано в том числе и у пожилых больных РТК с ПК, так как регрессионный анализ не выявил статистически значимого влияния фактора «возраст» на частоту развития послеоперационных осложнений.

8. При решении вопроса о целесообразности проведения таргетной терапии у больных РТК с ПК определение мутационного статуса генов семейства *RAS* и *BRAF* оправдано проводить не только в биоптатах первичной опухоли, но и в карциноматозных узлах, поскольку в данном исследовании была обнаружена дискордантность по мутационному статусу между первичной опухолью и карциноматозными узлами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ачкасов, С.И. Эпителиально-мезенхимальный переход при колоректальном раке разных стадий / С.И. Ачкасов, Н.И. Поспехова, В.П. Шубин [и др.] // Молекулярная медицина. — 2015. — № 1. — С. 34-38.
2. Беляев, А.М. Циторедуктивные операции и гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия в комплексном лечении распространенных форм интраабдоминального рака: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.27 / Беляев Алексей Михайлович; [Место защиты: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Военно-медицинская академия"]. — Санкт-Петербург, 2004. — 312 с.
3. Беляева, О.А. Химиоперфузионное лечение канцероматоза брюшной полости / О. А. Беляева, В. Г. Беспалов, К.Ю. Сенчик [и др.]. — СПб., 2016. — 146 с.
4. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. ПА Герцена» Минздрава России. — 2018. — 236 с.
5. Сушков, О.И. Перитонеальный карциноматоз при раке толстой кишки. Подходы к лечению (обзор литературы) / О.И. Сушков, С.И. Ачкасов // Колопроктология. — 2016. — Т. 58, № 4. — С. 69-79.
6. Тарасов, В.А. Циторедуктивные операции с интраоперационной химиогипертермической перфузией при карциноматозе брюшины: методика, особенности послеоперационного периода, отдаленные результаты / В.А. Тарасов, М.В. Виноградова, Ш.Э. Норбаев [и др.] // Вопросы онкологии. — 2006. — Т. 52, № 6. — С. 638-642.
7. Шельгин, Ю.А. Роль циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной интраоперационной химиотерапии в лечении рака толстой кишки с перитонеальным карциноматозом / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология, — 2017. — № 1. — С. 53-58.

8. Al-Shammaa, H.A. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis / H. A. Al-Shammaa, Y. Li, Y. Yonemura // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, № 8. — P. 1159-1166.
9. Armour, E.P. Sensitivity of Human Cells to Mild Hyperthermia Sensitivity of Human Cells to Mild Hyperthermia1 / E. P. Armour, D. Mceachern, Z. Wang [et al.] // *Cancer research.* — 1993. — Vol. 53, № 12. — P. 2740-2744.
10. Augestad, K.M. Metastatic spread pattern after curative colorectal cancer surgery. A retrospective, longitudinal analysis / K. M. Augestad, P. M. Bakaki, J. Rose [et al.] // *Cancer Epidemiol.* — 2015. — Vol. 39, № 5. — P. 734-744.
11. Baratti, D. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the Time of Primary Curative Surgery in Patients with Colorectal Cancer at High Risk for Metachronous Peritoneal Metastases / D. Baratti, S. Kusamura, D. Iusco [et al.] // *Annals of surgical oncology.* — 2017. — Vol. 24, № 1. — P. 167-175.
12. Barrios, P. HIPECT4: multicentre, randomized clinical trial to evaluate safety and efficacy of Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C used during surgery for treatment of locally advanced colorectal carcinoma / P. Barrios, B. Camps, V. C. Martín // *BMC cancer.* — 2018. — Vol. 18, № 1. — P. 183.
13. Benizri, E.I. Small bowel involvement is a prognostic factor in colorectal carcinomatosis treated with complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / E. I. Benizri, J.-L. Bernard, A. Rahili [et al.] // *World journal of surgical oncology.* — 2012. — Vol. 10, № 1. — P. 56.
14. Berthet, B. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment / B. Berthet, T.A. Sugarbaker, D. Chang [et al.] // *Eur J Cancer.* — 1999. — Vol. 35. — P. 413-419.
15. Bijelic, L. The role of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of patients with advanced gastric cancer / L. Bijelic, P. H. Sugarbaker // *Ann. Ital. Chir.* — 2012. — Vol. 83. — P. 224-231.

16. Bree, E. de Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement / E. de Bree, W. Koops, R. Kroger [et al.] // *J. Surg. Oncol.* — 2004. — Vol. 86, № 2. — P. 64-73.

17. Brücher, B.L. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC. Overview and basics / B. L. Brücher, P. Piso, V. J. Verwaal [et al.] // *Cancer Invest.* — 2012. — Vol. 30, № 3. — P. 209-224.

18. Cavaliere, F. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. / F. Cavaliere, M. De Simone, S. Virzi [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 37, № 2. — P. 148-154.

19. Del Moral, Á.S. Cirugía de second look más HIPEC en pacientes sin evidencia de recidiva con alto riesgo de desarrollar carcinomatosis tras resección de cáncer colorrectal / Á.S. Del Moral [et al.] // *Cirugía Española.* — 2018. — Vol. 96, № 2. — P. 96-101.

20. Demtröder, C. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis / C. Demtröder, W. Solass, J. Zieren [et al.] // *Color. Dis.* — 2016. — Vol. 18, № 4. — P. 364-371.

21. Dindo, D. Classification of Surgical Complications / D. Dindo, N. Demartines, P. Clavien // *Ann Surg* — 2004. — Vol. 240, № 2. — P. 205-213.

22. Douillard, J. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial / J. Douillard, D. Cunningham, A. Roth [et al.] // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355, № 9209. — P. 1041-1047.

23. Dubé, P. Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms / P. Dubé, L. Sideris, C. Law [et al.] // *Curr. Oncol.* — 2015. — Vol. 22, № 2. — P. 100-112.

24. Elias, D. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. / D. Elias, J.H. Lefevre, J. Chevalier [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27, № 5. — P. 681-685.

25. Elias, D. Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients / D. Elias, L. Sideris, M. Pocard [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2004. — Vol. 15, № 5. — P. 781-785.

26. Elias, D. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution / D. Elias, M. Bonnay, J. M. Puizillou [et al.] // *Orig. Artic. Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13, № 2. — P. 267-272.

27. Elias, D. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients / D. Elias, D. Goere, F. Blot [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 14, № 6. — P. 1818-1824.

28. Elias, D. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Long-term results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin following complete cytoreductive surgery / D. Elias, B. Raynard, F. Farkhondeh [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2006. — Vol. 30, № 10. — P. 1200-1204.

29. Elias, D. 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.

30. Elias, D. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study / D. Elias, F. Gilly, F. Boutitie [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, № 1. — P. 63-68.

31. Elias, D. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal

carcinomatosis / D. Elias, C. Honore, F. Dumont [et al.] // *Ann Surg.* — 2011. — Vol. 254, № 2. — P. 289-293.

32. Elias, D. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases / D. Elias, D. Goere, F. Dumont [et al.] // *Eur. J. Cancer.* — 2014. — Vol. 50, № 2. — P. 332-340.

33. Elias, D. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemo-hyperthermia: Reliable and unreliable concepts / D. Elias, B. Detroz, B. Debaene [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 1994. — Vol. 41, № 3. — P. 207-213.

34. Elias, D. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials / D. Elias, J.-R. Delperro, L. Sideris [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2004. — Vol. 11, № 5. — P. 518-521.

35. Elias, D. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer / D. Elias, E. Benizri, M. Pocard [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 32, № 6. — P. 632-636.

36. Elias, D. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery) / D. Elias, A. Souadka, F. Fayard [et al.] // *EJSO.* — 2012. — Vol. 38, № 6. — P. 503-508.

37. Esquivel, J. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy / J. Esquivel, J. Vidal-Jove, M. A. Steves [et al.] // *Surgery.* — 1993. — Vol. 113, № 6. — P. 631-636.

38. Esquivel, J. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis / J. Esquivel, A. M. Lowy, M. Markman [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2014. — Vol. 21, № 13. — P. 4195-4201.

39. Faron, M. Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer / M. Faron, R. Macovei, D. Goere [et al.] // *Annals of surgical oncology.* — 2016. — Vol. 23, № 1. — P. 114-119.

40. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide : Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit [et al.] // International journal of cancer. — 2015. — Vol. 136, № 5. — P. E359-E386.
41. Flessner, M. Is the Peritoneum a significant transport barrier in peritoneal dialysis? / M. Flessner, J. Henegar [et al.] // Peritoneal Dialysis International. — 2003. — Vol. 23, № 6. — P. 542-549.
42. Franko, J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis / J. Franko, Z. Ibrahim, N. J. Gusani [et al.] // Cancer. — 2010. — Vol. 116, № 16. — P. 3756-3762.
43. Franko, J. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: A pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group phase III trials N9741 and N9841 / J. Franko, Q. Shi, C. D. Goldman [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2012. — Vol. 30, № 3. — P. 263-267.
44. Gestel, van Y.R. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer / Y. R. van Gestel, I. Thomassen, V. E. Lemmens [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. — 2014. — Vol. 40, № 8. — P. 963-969.
45. Glehen, O. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. / O. Glehen, F. Kwiatkowski, P. H. Sugarbaker [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22, № 16. — P. 3284-3292.
46. Glehen, O. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy / O. Glehen, F. Mohamed, P. H. Sugarbaker // Ann. Surg. — 2004. — Vol. 240, № 2. — P. 278-285.
47. Glehen, O. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin / O. Glehen, E. Cotte, V. Schreiber // Br. J. Surg. — 2004. — Vol. 91, № 6. — P. 747-754.
48. Goere, D. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study /

D. Goere, A. Souadka, M. Faron [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2015. — Vol. 22, № 9. — P. 2958-2964.

49. Goldberg, R.M. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer / R. M. Goldberg, D. J. Sargent, R. F. Morton [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, № 1. — P. 23-30.

50. Gómez, P.A. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update / P. A. Gómez, I. Cendoya, T. I. de López [et al.] // *Rev. Esp. enfermedades Dig. organo Of. la Soc. Esp. Patol. Dig.* — 2005. — Vol. 97, № 10. — P. 716-737.

51. González-Moreno, S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique / S. González-Moreno [et al.] // *World J Gastrointest Oncol.* — 2010. — Vol. 2, № 2. — P. 68-75.

52. Gramont, de A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer / A. de Gramont, A. Figuer, M. Seymour [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18, № 16. — P. 2938-2947.

53. Hadi, R. Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy / R. Hadi, V. Saunders, O. Utkina [et al.] // *ANZ J. Surg.* — 2006. — Vol. 76, № 3. — P. 156-161.

54. Halkia, E. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis. A review on morbidity and mortality / E. Halkia, N. Kopanakis, G. Nikolaou [et al.] // *J. Buon.* — 2015. — Vol. 20, № Suppl 1. — P. S80-S87.

55. Hurwitz, H. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer Herbert / H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350, № 23. — P. 2335-2342.

56. 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.

57. Jayne, D.G. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer / D. G. Jayne, S. Fook, C. Loi [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2002. — Vol. 89, № 12. — P. 1545-1550.

58. Kabbinavar, F.F. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial / F. F. Kabbinavar, J. Schulz, M. McCleod [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, № 16. — P. 3697-3705.

59. Kampinga, H.H. Cell biological effects of hyperthermia alone or combined with radiation or drugs: A short introduction to newcomers in the field / H. H. Kampinga // *I International journal of hyperthermia.* — 2006. — Vol. 22, № 3. — P. 191-196.

60. Kanwal, A. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis / A. Kanwal // *J. Pak. Med. Assoc.* — 2013. — Vol. 63, № 4. — P. 504-508.

61. Kecmanovic, D.M. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic perioperative intraperitoneal chemotherapy / D. M. Kecmanovic, M. J. Pavlov, M. S. Ceranic [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 31, № 2. — P. 147-152.

62. Kerscher, A.G. Impact of peritoneal carcinomatosis in the disease history of colorectal cancer management: a longitudinal experience of 2406 patients over two decades / A. G. Kerscher, T. C. Chua, M. Gasser [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2013. — Vol. 108, № 7. — P. 1432-1439.

63. Kianmanesh, R. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases / R. Kianmanesh, S. Scaringi, J.-M. Sabate [et al.] // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 245, № 4. — P. 597-603.

64. Klaver, C.E. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial / C. E. Klaver, G. D. Musters, W. A. Bemelman [et al.] // *BMC Cancer* — 2015. — Vol. 15, № 1. — P. 428.

65. Klaver, C.E. Colorectal cancer at high risk of peritoneal metastases: long term outcomes of a pilot study on adjuvant laparoscopic HIPEC and future perspectives

/ C. E. Klaver, R. Stam, D. A. M. Sloothak, J. Crezee [et al.] // *Oncotarget*, — 2017. — Vol. 8, № 31. — P. 51200-51209.

66. Klaver, Y.L. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. / Y.L. Klaver, L. H. Simkens, V. E. Lemmens [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 38, № 7. — P. 617-623.

67. Klaver, Y.L. Secondary cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal recurrence of colorectal and appendiceal peritoneal carcinomatosis following prior primary cytoreduction / Y. L. Klaver, T. C. Chua, V. J. Verwaal [et al.] // *J. Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 107, № 6. — P. 585-590.

68. Kobayashi, H. Validation and clinical use of the Japanese classification of colorectal carcinomatosis: benefit of surgical cytoreduction even without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / H. Kobayashi, M. Enomoto [et al.] // *Dig Surg.* — 2010. — Vol. 27, № 6. — P. 473-480.

69. Koppe, M.J. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies / M. J. Koppe, O. C. Boerman, W. J. G. Oyen et al. // *Ann. Surg.* — 2006. — T. 243, № 2. — P. 212-222.

70. Kurtz, F. Feasibility, Safety, and Efficacy of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Metastasis : A Registry Study / F. Kurtz, F. Struller, P. Horvath [et al.] // *Hindawi Gastroenterol. Res. Pract.* — 2018. — Article ID 2743985.

71. Kusamura, S. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: Analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique / S. Kusamura, R. Younan, D. Baratti [et al.] // *Cancer.* — 2006. — Vol. 106, № 5. — P. 1144-1153.

72. Lemmens, V.E. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A population-based study / V. E. Lemmens, Y. L. Klaver, V. J. Verwaal [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 128, № 11. — P. 2717-2725.

73. Li, Y. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies / Y. Li, Y.-F. Zhou, H. Liang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22, № 30. — P. 6906-6916.

74. Losa, F. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin / F. Losa, P. Barrios, R. Salazar [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* — 2014. — Vol. 16, № 2. — P. 128-140.

75. Mei, L.J. Role of contrast-enhanced multi-detector row computed tomography and multiplanar reconstruction in diagnosing peritoneal carcinomatosis / L.J. Mei [et al.] // *Zhongguo Zhongliu Linchang.* — 2012. — Vol. 39. — P. 1745-1749.

76. Mohamed, F. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia / F. Mohamed, P. Marchettini, O. A. Stuart [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 10, № 4. — P. 463-468.

77. Moran, B.J. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery / B. J. Moran // *J. Public Health (Bangkok).* — 2006. — Vol. 28, № 4. — P. 375-378.

78. Mulsow, J. Outcomes following surgery for colorectal cancer with synchronous peritoneal metastases / J. Mulsow, S. Merkel, A. Agaimy [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2011. — Vol. 98, № 12. — P. 1785-1791.

79. O'Dwyer, S. Evolution of Treatments for Peritoneal Metastases From Colorectal Cancer / S. O'Dwyer, V. J. Verwaal, P. H. Sugarbaker // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — Vol. 33, № 18. — P. 2122-2123.

80. Pelz, J.O. 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 / J. O. Pelz, T. C. Chua, J. Esquivel [et al.] // *BMC Cancer.* — 2010. — Vol. 10, № 1. — P. 689.

81. Pestieau, S.R. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management / S. R. Pestieau, P. H. Sugarbaker // *Dis. Colon Rectum* — 2000. — Vol. 43, № 10. — P. 1341-1348.

82. Pilati, P. Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Intraoperative Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis Arising

From Colon Adenocarcinoma / P. Pilati, S. Mocellin, C. R. Rossi [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 10, № 5. — P. 508-513.

83. Portilla, A.G. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy / A. G. Portilla, K. Shigeki, B. Dario [et al.] // *J. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 98, № 4. — P. 228-231.

84. Quenet, F. A Unicancer phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): Prodige 7 / F. Quenet, D. Elias, L. Roca [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — Vol. 36, № 18_suppl. — P. LBA3503-LBA3503.

85. Rodt, A.P. Clinical course for patients with peritoneal carcinomatosis excluded from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / A. P. Rodt, R. O. Svarrer, L. H. Iversen // *World J. Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 232.

86. Ruth, S. Van Heat penetration in locally applied hyperthermia in the abdomen during intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / S. Van Ruth, V. J. Verwaal, A. A. M. Hart [et al.] // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23, № 2 B. — P. 1501-1508.

87. Sadeghi, B. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / B. Sadeghi, C. Arvieux, O. Glehen [et al.] // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88, № 2. — P. 358-363.

88. Saltz, L.B. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer / L. B. Saltz [et al.] // *New England Journal of Medicine.* — 2000. — Vol. 343, № 13. — P. 905-914.

89. Satoh, Y. Diagnosis of Peritoneal Dissemination: Comparison / T. A. Y. Satoh, T. Ichikawa [et al.] // *Nucl. Med. Mol. Imaging (2010).* — 2011. — Vol. 196, — № 2. — P. 447-453.

90. Sebbag, G. Peritoneal mesothelioma proposal for a staging system / G. Sebbag, P. H. Sugarbaker // *European Journal of Surgical Oncology.* — 2001. — Vol. 27, № 3. — P. 223-224.

91. Segelman, J. External validation of models predicting the individual risk of metachronous peritoneal carcinomatosis from colon and rectal cancer / J. Segelman, O. Akre, U. O. Gustafsson [et al.] // *Colorectal Dis.* — 2016. — Vol. 18, № 4. — P. 378-385.
92. Segelman, J. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. / J. Segelman, F. Granath, T. Holm [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2012. — Vol. 99, № 5. — P. 699-705.
93. Shimoyama, S. Type-oriented Intraoperative and Adjuvant Chemotherapy and Survival after Curative Resection of Advanced Gastric Cancer / S. Shimoyama, N. Shimizu, M. Kaminishi // *World J. Surg.* — 1999. — Vol. 23. — P. 284-292.
94. Silva, da R.G. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer / R. G. da Silva, P. H. Sugarbaker // *J. Am. Coll. Surg.* — 2006. — Vol. 203, № 6. — P. 878-886.
95. Smeenk, R.M. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease / R. M. Smeenk, V. J. Verwaal, F. A. N. Zoetmulder // *Br. J. Surg.* — 2007. — Vol. 94, № 11. — P. 1408-1414.
96. Smet, de L. Optimization of drug delivery systems for intraperitoneal therapy to extend the residence time of the chemotherapeutic agent / L. de Smet, W. Ceelen, J. P. Remon [et al.] // *Scientific World Journal.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 720-858.
97. Speeten, van der K. Changes induced by surgical and clinical factors in the pharmacology of intraperitoneal mitomycin C in 145 patients with peritoneal carcinomatosis / K. van der Speeten, O. A. Stuart, D. Chang [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 68, № 1. — P. 147-156.
98. Speeten, van der K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy / K. van der Speeten, O. A. Stuart, P. H. Sugarbaker // *The Cancer Journal.* — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 216-224.

99. Spiliotis, J.D. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis in the elderly / J. D. Spiliotis, E. Halkia, V. A. Boumis [et al.] // *Int. J. Surg. Oncol.* — 2014. — Article ID 987475.

100. Spratt, J.S. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy / J. S. Spratt, R. A. Adcock, W. Sherrill [et al.] // *Cancer Res.* — 1980. — Vol. 40, № 2. — P. 256-260.

101. Stewart, J.H. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions / J. H. Stewart, P. Shen, E. A. Levine // *Ann. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 12, № 10. — P. 765-777.

102. Stewart, J.H. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: an evolving paradigm for the treatment of peritoneal surface malignancies / J. H. Stewart, P. Shen, E. A. Levine // *Expert Rev. Anticancer Ther.* — 2008. — Vol. 8, № 11. — P. 1809-1818.

103. Sticca, R.P. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents / R. P. Sticca, B. W. Dach // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2003. — Vol. 12, № 3. — P. 689-701.

104. Sugarbaker, P.H. Peritonectomy procedures / P. H. Sugarbaker // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 221, № 1. — P. 29-42.

105. Sugarbaker, P.H. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis / P. H. Sugarbaker // *J. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 95, № 2. — P. 93-96.

106. Sugarbaker, P.H. Prospective randomized trial of intravenous v intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer / P. H. Sugarbaker, F. J. Gianola, J. L. Speyer [et al.] // *Semin. Oncol.* — 1985. — Vol. 12, № 3. — P. 101-111.

107. Sugarbaker, P.H. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer / P. H. Sugarbaker, F. J. Gianola, J. C. Speyer [et al.] // *Surgery.* — 1985. — Vol. 98, № 3. — P. 414-422.

108. Sugarbaker, P.H. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. / P.

H. Sugarbaker, W. J. Cunliffe, J. Belliveau [et al.] // *Semin. Oncol.* — 1989. — Vol. 16, № 4. — P. 83-97.

109. Sugarbaker, P.H. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy / P. H. Sugarbaker [et al.] // *The Oncologist.* — 2005. — Vol. 10, № 2. — P. 112-122.

110. Tabrizian, P. Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the elderly / P. Tabrizian, G. Jibara, B. Shrager [et al.] // *Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 22, № 3. — P. 184-189.

111. Tempfer, C.B. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study / C. B. Tempfer, G. Winnekendonk, W. Solass [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — Vol. 137, № 2. — P. 223-228.

112. Tentes, A.A.K. [et al.] Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer / A. A. K. Tentes [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* — 2003. — Vol. 29, № 1. — P. 69-73.

113. Thiery, J.P. Epithelial–mesenchymal transitions in tumour progression / J. P. Thiery // *Nature Reviews Cancer.* — 2002. — Vol. 2, № 6. — P. 442-454.

114. Thiery, J.P. Review Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease / J. P. Thiery, H. Acloque, R. Y. J. Huang [et al.] // *Cell* — 2009. — Vol. 139, № 5. — P. 871-890.

115. Tournigand, C. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study / C. Tournigand, T. André, E. Achille [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, № 2. — P. 229-237.

116. Urano M. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures / M. Urano // *International journal of hyperthermia.* — 1999. — Vol. 15, № 2. — P. 79-107.

117. Verwaal, V.J. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin / V. J. Verwaal [et al.] // *Annals of surgical oncology.* — 2005. — Vol. 12, № 1. — P. 65-71.

118. Verwaal, V.J. 8-Year Follow-Up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients

With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer / V. J. Verwaal, S. Bruin, H. Boot [et al.] // *Ann Surg Oncol.* — 2008. — Vol. 15, № 9. — P. 2426-2432.

119. Verwaal, V.J. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin / V. J. Verwaal, S. Van Ruth, A. Witkamp [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 12, № 1. — P. 65-71.

120. Verwaal, V.J. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer / V. J. Verwaal, S. Van Ruth, E. De Bree [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, № 20. — P. 3737-3743.

121. Wientjes, M.G. Penetration of mitomycin C in human bladder / M.G. Wientjes, R.A. Badalament [et al.] // *Cancer Res.* — 1993. — Vol. 53, № 14. — P. 3314-3320.

122. Yan, T.D. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival / T. D. Yan, F. Chu, M. Links [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 32, № 10. — P. 1119-1124.

123. Yan, T.D. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? / T. D. Yan, D. L. Morris // *Ann. Surg.* — 2008. — Vol. 248, № 5. — P. 829-835.

124. Yan, T.D. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy — a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center / T. D. Yan [et al.] // *Annals of Surgical Oncology.* — 2007. — Vol. 14, № 8. — P. 2270-2280.

125. Yan, T.D. Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy / T. D. Yan, J. Sim, D. L. Morris // *Ann. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 14, № 6. — P. 1807-1817.

126. Yan, T.D. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis

from colorectal carcinoma / T. D. Yan // *Journal of Clinical Oncology*. — 2006. — Vol. 24, № 24. — P. 4011-4019.

127. Yang, J. Review Epithelial-Mesenchymal Transition : At the Crossroads of Development and Tumor Metastasis / J. Yang, R. A. Weinberg // *Dev. Cell* 14, — 2008. — Vol. 14, № 6. — P. 818-829.

128. Yonemura, Y. Mechanisms of the formation of peritoneal dissemination. Peritoneal dissemination / Y. Yonemura, N. Nojima, T. Kawamura [et al.]. — Kanazawa: Maeda Shoten, 1998.

129. Yonemura, Y. Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. / Y. Yonemura, E. Canbay, H. Ishibashi // *ScientificWorldJournal*. — 2013. — Vol. 2013. — Article ID 978394.

130. Youssef, H. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin / H. Youssef [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2011. — Vol. 54, № 3. — P. 293-299.

131. Zee, Van Der J. Review Heating the patient : a promising approach? / J. Van Der Zee // *Annals of oncology*. — 2002. — Vol. 13, № 8. — P. 1173-1184.