

## **АЭРОЗОЛЬНАЯ ВНУТРИБРЮШИННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ – НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ КАНЦЕРОМАТОЗА БРЮШИНЫ.**

**(Обзор литературы)**

А.А. ЗАХАРЕНКО<sup>1</sup>, А.С. НАТХА<sup>1</sup>, А.А. ТРУШИН<sup>1</sup>, М.А. БЕЛЯЕВ<sup>1</sup>, О.А. ТЕН<sup>1</sup>, Д.А. ЗАЙЦЕВ<sup>1</sup>, И.Н. ДАНИЛОВ<sup>1</sup>, К.Н. ВОВИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; телефон: 8 (812) 499-68-95; эл. почта: [info@lspbgnu.ru](mailto:info@lspbgnu.ru)

### **РЕЗЮМЕ**

Лечение имплантационных метастазов при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта является одной из нерешенных проблем в современной онкологии. Такие методы как внутрибрюшная химиогипертермическая перфузия и фотодинамическая терапия в комбинации с циторедуктивными операциями не могут в полной мере обеспечить удовлетворительные результаты в лечении этого контингента пациентов. Аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия, как новый метод лечения канцероматоза брюшины, показывает обнадеживающие результаты как при паллиативном, так и при лечебном ее использовании.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, химиотерапия, злокачественные опухоли, циторедуктивная хирургия, внутрибрюшинная химиогипертермическая перфузия, фотодинамическая терапия, аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия

### **Pressured intraperitoneal aerosol chemotherapy – a new effective way of treatment of implantation metastasises (Review)**

А.А. ZAKHARENKO<sup>1</sup>, А.С. NATKHA<sup>1</sup>, А.А. TRUSHIN<sup>1</sup>, М.А. BELYAEV<sup>1</sup>, О.А. TEN<sup>1</sup>, И.Н. DANILOV<sup>1</sup>, К.Н. VOVIN<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6/8, 197022; phone.: 8 (812) 499-68-95; e-mail: [info@lspbgnu.ru](mailto:info@lspbgnu.ru)

## ABSTRACT

One of unresolved problems in modern oncology still remains a question of treatment of implantation metastases of malignant tumors of a digestive tract. Such methods as HIPEC and photodynamic therapy in combination with cytoreductive operations can't provide fully the acceptable results of treatment of these patients.

New method of treatment of peritoneal carcinomatosis – pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy shows the encouraging results both at palliative, and at medical use.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, chemotherapy, malignant tumors, cytoreductive surgery, HIPEC, photodynamic therapy, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy

Канцероматоз брюшины (КБ), по различным данным, развивается не менее чем у 20–35 % больных со злокачественными новообразованиями брюшной полости. Из них при раке поджелудочной железы – примерно в 40 %, раке желудка – в 30–40 %, карциноме аппендикса – до 30–100 %, колоректальном раке – до 10 % [Deraco M. et al., 1999, Cotte E. et al., 2009]. Большая часть случаев КБ непосредственно связана со злокачественными новообразованиями женских половых органов, в особенности со злокачественными новообразованиями (ЗНО) яичников. Известно, что на момент установления диагноза рака яичников КБ выявляется у 65–70 % больных [Шпенкова А.А., 2010].

Карциноматоз брюшины представляет собой имплантационное метастазирование злокачественных новообразований дигестивного, овариального или мезенхимального происхождения [Sugarbaker P. H., 2008]. Многоцентровое проспективное исследование EVOCAPЕ 1 показало, что медиана общей выживаемости больных с КБ составила 3,1 мес., средняя общая продолжительность жизни — 6,0 мес [Sadeghi B. et al., 2000].

Не вызывает сомнения, что морфогенез КБ представляет собой ряд последовательных взаимосвязанных этапов. Традиционно его началом считается отделение клеток от первичной опухоли, что может происходить в результате нарушения межклеточного взаимодействия, связанного с потерей молекул адгезии, расположенных на поверхности опухолевых клеток с последующим «спонтанным» их отторжением и приобретением клетками подвижности. В этом случае основную роль играют механизмы эпителиально-мезенхимального перехода. При этом опухолевые клетки, имеющие эпителиальный фенотип, меняют его на мезенхимальный, что связано, прежде всего, с подавлением экспрессии Е-кадгерина, принимающего участие в образовании

межклеточных контактов. Далее происходит повышение экспрессии факторов, ответственных за мезенхимальный фенотип клетки, таких как виментин, фибронектин, гладкомышечный актин. Увеличение клеточной подвижности при одновременной активации сигнальных путей приводит к перестройке цитоскелета клетки, а усиление экспрессии генов матриксных металлопротеиназ приводит к деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны. Важная роль в этом процессе отводится интегринам, определяющим взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом [Thiery J.P., 2002, Hood J.D., et al., 2003, Reinado H., 2007]. Этот путь наиболее характерен для новообразований желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы при прорастании опухолью серозной оболочки и/или перфорации органа [Ceelen W.P. et al., 2000]. Нередко утрата связи групп опухолевых клеток с первичным очагом и распространение опухолевого процесса по брюшине происходят в ходе оперативных вмешательств. При этом, помимо механического отделения клеток, возможен и их выход в брюшную полость из поврежденных кровеносных и лимфатических сосудов. Так при лапароскопических операциях риск обсеменения брюшины опухолевыми клетками увеличивается на 10–25 %, а при открытых на 45-60 % [Elias D. et al., 2010, Одишелдзе Н.В. и соавт., 2011]. Получив свободный доступ к брюшной полости, опухолевые клетки начинают распространяться по брюшине в зависимости от сокращения внутренних органов, количества асцитической жидкости и особенностей её распределения, во многом определяемого силой тяжести. При этом имплантация опухолевых клеток чаще всего происходит в малоподвижных отделах брюшной полости и в регионах повышенной резорбции – диафрагмальной поверхности брюшины, Дугласовом кармане, большом сальнике, в проекции слепой кишки [Carr N.J. et al., 2002].

Лечение КБ при дигестивном раке представляет собой сложную проблему. Системная химиотерапия в этом случае является малоэффективной. За последние 20 лет проведение циторедуктивных операций совместно с методикой внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии (НПЕС) стало признанным стандартом. Для достижения оптимального результата необходимо учитывать гистологическую картину, степень перитонеального метастатического индекса (PCI), проведение неoadъювантной химиотерапии перед хирургическим лечением [Sugarbaker P.H. et al., 2015].

Анализ современной литературы показал, что наиболее эффективным методом комплексного лечения злокачественных опухолей брюшной полости, с точки зрения профилактики и лечения перитонеального распространения опухолевого процесса,

является применение HIPEC в адьювантном режиме [Китаев А.В., и соавт., 2008, Давыдов М.И. и соавт., 2010].

Исследования Sugarbaker et. al. (1996) показали значение средней медианы выживаемости 12 месяцев при использовании комбинации «циторедуктивная хирургия – HIPEC» при канцероматозе брюшины, вызванном колоректальным раком [Sugarbaker P.H., 1996]. Эти результаты согласуются с другими исследованиями, в которых отмечена медиана выживаемости от 14,6 до 20 месяцев, и 3-летняя выживаемость на уровне 24% [Loggie B.W., et al., 2000, Witkamp A.J., et al., 2001].

Убедительную оценку в пользу циторедуктивной хирургии с HIPEC в лечении перитонеального карциноматоза дали результаты рандомизированного исследования на 105 пациентов, проведенного Verwaal V.J. (2003). Контрольная группа состояла из больных, которым проводилось внутривенное введение 5-фторурацила с лейковорином или из тех пациентов, которым выполнялась лишь паллиативная операция. Пациентам основной группы проводили максимальную циторедуктивную операцию с HIPEC (Митомицин С 70 мг/м<sup>2</sup>). У пациентов, получавших циторедуктивную операцию с HIPEC, медиана выживаемости по сравнению с контрольной группой составила 22.3 месяца против 12.6 месяцев в контрольной группе и показано двукратное увеличение 2-летней выживаемости.

Наблюдения из 28 отдельных учреждений, по изучению КБ показали медиану выживаемости 19,2 месяца, которая увеличилась при добавлении полной циторедуктивной операции до 32,4 месяцев [Verwaal V.J., 2003].

Недавнее рандомизированное исследование ToGA (NCT01041404) показало, что добавление к стандартным схемам системной химиотерапии рака желудка HER-2 антагонистов (трастузумаб) улучшило среднюю выживаемость до 13.8 месяцев [Bang Y.J., et al., 2010].

Роль комбинации «циторедуктивная хирургия-HIPEC» в лечении перитонеального канцероматоза при раке желудка остается широко обсуждаемым вопросом.

Kuramoto M., (2009) отметил увеличение 5-летней выживаемости у 43.8% пациентов при применении комбинированного лечения по сравнению с пациентами, которым выполнялось только хирургическое лечение [Kuramoto M., et al., 2009].

В настоящее время, есть только одно продолжающееся рандомизированное мультицентровое исследование GASTRICIP (2011–2019). Целью данной работы является

сравнение результатов выживаемости при использовании НИРЕС после гастрэктомии с результатами у пациентов, подвергавшихся только хирургическому лечению.

В то время как доказательная основа относительно комбинации «циторедуктивная операция-НИРЕС» для метастатического рака желудка остается неоднозначной, тенденции в литературе показывают все большее распространение адьювантной НИРЕС как средства предотвращения имплантационного распространения опухоли.

Показано, что гипертермия усиливает эффект наиболее часто используемых в химиотерапии препаратов и увеличивает глубину проникновения препарата в ткани брюшины. Данный факт является немаловажным, так как глубина проникновения химиопрепаратов при нормотермических условиях составляет не более 1 мм [Беляев А.М., 2007].

Патогенетический эффект гипертермии основан на способности «агрессивного» температурного режима вызвать в опухолевых клетках денатурацию белковых структур для нарушения ферментных систем и синтеза клеточной ДНК, изменять реологические свойства с нарушением микроциркуляции в опухоли, а также нарушить состояние цитоплазматической мембраны за счет активизации перекисного окисления липидов, что даст возможность к проникновению и осаждению цитотоксического агента внутри опухолевых клеток [Тарасов В.А., и соавт., 2006.].

На цитотоксический эффект гипертермии влияет температура и длительность нагрева во взаимодействии с другими противоопухолевыми агентами [Sugarbaker P. H., 2009]. Взаимодействие гипертермии и химиотерапевтического лечения основано на сочетании действия тепла и действия противоопухолевых препаратов. Изменение фармакологических свойств этих препаратов происходит при изменении активного транспорта лекарств и внутриклеточного метаболизма. Данное сочетание специфических действий наблюдается только при температуре 39–41°C [Норбаев Ш.Э., 2006].

Очень важно, что интраоперационное интраперитонеальное промывание позволяет механически удалить свободные опухолевые клетки и факторы репарации из брюшной полости [Yan T.D., 2008].

Показаниями к использованию НИРЕС являются: 1) положительные смывы с брюшины 2) критерий Т 3-4 3) критерий N (+) 4) опухолевые узлы до 2 мм.

Данные ближайших результатов применения интраоперационной внутрибрюшинной гипертермической химиоперфузии показывают, что данный метод является относительно безопасным.

Во время длительных операций с использованием внутрисполостной гипертермической химиоперфузии не выявлено выраженных респираторных и метаболических расстройств. Установлено, что скорость сердечного индекса во всех группах исследования не выходила за пределы нормального диапазона [Cascales Campos P.A., et al. 2011].

Интраоперационные осложнения, связанные с гипертермической перфузией, а также случаи неконтролируемой системной гипертермии у больных, получающих комплексное лечение, были упомянуты в минимальном количестве случаев, которые эффективно исправлены во время проведения хирургической процедуры, либо в раннем послеоперационном периоде. Осложнения и побочные эффекты системного действия химиотерапии в послеоперационном периоде носили временный характер [Sugarbaker P. H., 2009].

Послеоперационные тяжелые осложнения, возникающие после циторедуктивных операций с НРЭС, в основном связаны с распространением опухолевого процесса, объемом операции и проведенной ранее химио- и лучевой терапии [Yan T.D., 2008].

Фотодинамическая терапия (ФДТ), как один из действенных способов борьбы с КБ заключается в системном или локальном введении фотосенсибилизатора (ФС), который под действием света определенной длины волны, запускает фотохимическую реакцию, приводящую к необратимым повреждениям и гибели злокачественных клеток [Dougherty T. J., 1998, Nowis D., 2005].

Предпосылкой для выбора ФДТ в лечении перитонеального канцероматоза является ограниченная глубина повреждения, которая не превышает 1 мм, что даёт возможность сохранения жизнеспособности подлежащих здоровых тканей при воздействии на рассеянные по поверхности брюшины опухолевые диссеминаты. Экспериментальные исследования подтверждают эффективность и безопасность данного метода [Tochner Z., 1991, Veenhuizen R.B., 1996, Molpus Kelly L., 1996, Griffin G.M., 2001]. Применение интраперитонеальной ФДТ позволило добиться увеличения выживаемости и улучшить качество жизни пациентов с распространенным канцероматозом [Hendren S.K., 2001, Гришин Н.А., 2004, Hahn S.M., 2006, Сажин В.П., 2007, Вакуловская Е. Г., 2007]. Однако в современной литературе на данный момент времени не существует четкой доказательной базы для демонстрации всех возможностей метода.

В настоящее время метод ФДТ все еще находится на стадии клинического изучения. В ряде стран разрешено применение производных гематопорфиринов

(фотофрин, фотосан, фотогем) в рамках протоколов II и III фазы клинических испытаний. В США, Канаде и ряде стран Европы разрешено применение ФДТ с фотофрином в рамках третьей фазы исследования при лечении эндобронхиального рака, рака пищевода, поверхностного рака мочевого пузыря [Crous A.M., 2013].

Используемые в данных исследованиях фотосенсибилизаторы гематопорфиринового ряда являются несовершенными, в связи с чем начаты пилотные исследования с использованием нано-частиц-фотосенсибилизаторов. [Namikawa T., et al., 2015]. Недостатками обоих методов является недостаточная глубина проникновения химиопрепаратов в опухолевую ткань, системная токсичность, непереносимость фотосенсибилизаторов.

Основной проблемой в лечении перитонеального канцероматоза является низкая проницаемость цитостатиков в опухолевые узлы. За счет высокого интерстициального давления (ИД) жидкости в опухолевых узлах препараты не способны в полной мере проникнуть в узел.

Heldin С.Н. (2004) на основании системного анализа литературы пришел к выводу, что сверхпроницаемость сосудов и утрата функциональных лимфатических сосудов, обширный интерстициальный фиброз и уменьшение интерстициального пространства, опосредованного стромальными фибробластами, способствует развитию интерстициальной гипертензии. Тогда как в нормальных тканях величина ИД немного ниже атмосферного давления -1 мм. рт. ст., то в опухолевых узлах развивается интерстициальная гипертензия со значениями вплоть до 30 мм рт. ст., что создает «физиологический» барьер для проникновения цитостатиков. Интерстициальное давление узла однородно по всему ее центру и резко снижается на периферии. Жидкость выжимается из участков с высоким давлением в участки с низким давлением на границе узел/нормальная ткань, вынося наружу противоопухолевые препараты. Равновесие гидростатического давления между интерстициальным и микрососудистым компонентами сопровождается созданием равновесия онкотического давления в обоих пространствах(узел/нормальная ткань) на уровне около 10-20,0 мм рт. ст. [Heldin С.Н., 2004].

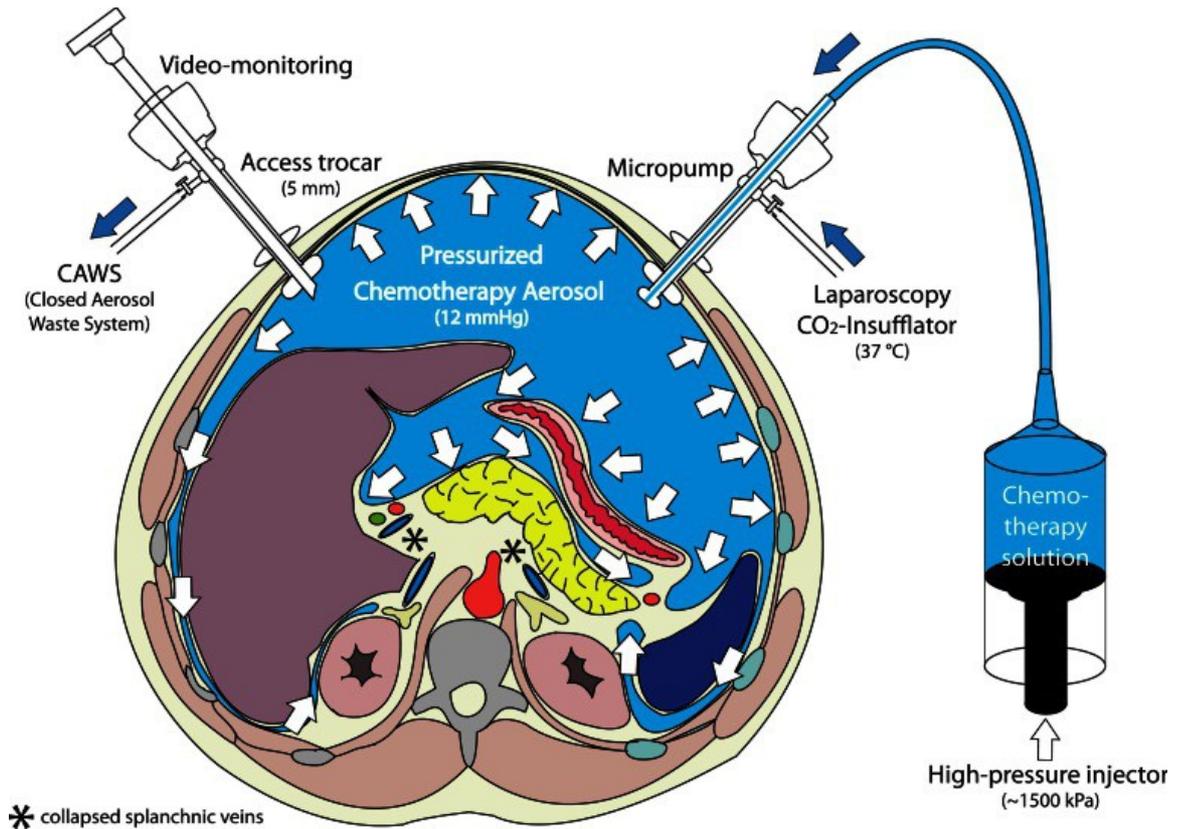
В 1996 году Bouvy N.D. впервые описал метод аэрозольной химиотерапии, в работе описаны эксперименты на крысах. В исследовании величина создаваемого внутрибрюшного давления при лапароскопическом пособии составила 6 мм. рт. ст. В результате данного исследования отмечен регресс очагов по брюшине [Bouvy N.D., 1996].

В докладе Jacquet P. (1996) сообщалось о проведенном анализе влияния увеличенного внутрибрюшного давления при лапароскопическом пособии на фармакокинетику и распределение в опухолевой ткани раствора доксорубицина. Четырем группам из 10 крыс интраперитонеально вводили цитостатик (4 мг/кг), экспозиция карбоксиперитонеума составляла 60 минут. Группы животных были разделены следующим образом: контроль (перитонеальный лаваж), исследуемые группы с величиной давления 10-, 20- и 30-мм. рт. ст. Концентрация доксорубицина в брюшинной жидкости, плазме крови и тканях определялась спектрографически.

Фармакокинетические исследования показали, что увеличенное внутрибрюшное давление в группах 10, 20-и 30-мм. рт. ст. незначительно изменяло концентрацию препарата в плазме крови, что говорит о низкой системной токсичности. Анализ результатов показал наиболее перспективным использование показателя давления 10 - 20 мм. рт. ст., так как более высокие цифры внутрибрюшного давления приводили к ишемии кишечника. В первые 10 минут эксперимента достигалась максимальная концентрация препарата в тканях брюшины и далее до конца экспозиции практически не менялась. Глубина проникновения препарата составила 1,5 мм. Этот экспериментальный опыт во многом предопределил дальнейшую стратегию развития метода аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии под давлением (PIPAC) [Jacquet P. 1996].

В 2000 году M. A. Reymond опубликовал результаты первого опыта проведения аэрозольной химиотерапии под давлением у животных. Целью исследования стала разработка устройства, которое могло во время выполнения лапароскопических пособий оказывать воздействие на канцероматозные очаги. Был разработан микронасос, который позволял создать аэрозоль из раствора химиопрепарата, который под избыточным давлением подводится на сопло, и равномерно распределяется по брюшной полости, создавая «терапевтический карбоксиперитонеум». В противоположность обычному перитонеальному лаважу, терапевтический карбоксиперитонеум охватывал всю брюшинную поверхность, позволяя оптимально распределить препарат и глубже проникать в ткани [Reymond M. A., 2000].

Рис.1. Схема PIPAC.



[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop\\_pmc/tileshop\\_pmc\\_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=3929768\\_10434\\_2013\\_3213\\_Fig1\\_HTML.jpg](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=3929768_10434_2013_3213_Fig1_HTML.jpg)

В 2005 году Alkhamesi N. A. провел новый эксперимент с использованием оригинального небулайзера. Исследование проведено на 30 крысах, которым прививались клоны клеток колоректального рака CC531. Авторы использовали в исследовании новый внутрибрюшной распылитель (Northgate Technologies, Чикаго, Иллинойс, США), который специально разрабатывался для лапароскопической хирургии. Аппарат состоит из двупросветного катетера, связанного с микронасосом и стандартным лапароскопическим инсуфлятором. Наконечник катетера имеет клиновидную форму и вибрирует. Таким образом оригинальная форма сопла и вибрация облегчала смешивание препарата и углекислого газа. Использовалось 4 мл физиологического раствора, содержащего 10000 ЕД/мл гепарина скорость распыления составляла 3 мл/мин, внутрибрюшное давление - 4 мм. рт. ст. У всех крыс, которые подверглись хирургическому вмешательству с применением аэрозоля, послеоперационный период протекал без осложнений. Использованный препарат остановил макроскопический внутрибрюшинный рост опухоли [Alkhamesi N. A., 2005].

В 2007 году N. A. Alkhamesi использовал небулайзер в терапии послеоперационной боли у пациентов, перенесших лапароскопическую операцию, что позволило сократить интенсивность болей с 24 часов до 7 и сократить койко-день с 6 до 3 у пациентов, оперированных по поводу желчекаменной болезни [Alkhamesi N. A., 2007].

P. Esquis в 2006 году провел эксперименты на свиньях, которым прививались культуры опухолевых клеток для создания КБ. Далее вводился цисплатин в дозировках 100, 200 и 400 мг. С помощью лапароскопического инсуффлятора создавалось повышенное давление (40-50 мм. рт. ст), экспозиция составляла 2 часа. Чем выше было внутрибрюшное давление, тем лучше препарат проникал в опухолевые узлы брюшины. В отличие от других авторов, в опыте не описана ишемия кишечника. Почечная недостаточность развилась у животных, получивших суммарную дозу 200 и 400 мг цисплатина с экспозицией 2 часа. Доза 100 мг переносилась удовлетворительно.

ABX улучшила местное бионакопление химиопрепарата в перитонеальных узлах, по сравнению с проведением обычного перитонеального лаважа. Фармакокинетические исследования показывают низкую концентрацию препарата в периферической и венозной крови. Печеночные ферменты (АЛТ, АСТ), уровень общего билирубина не были повышены под влиянием процедуры. Уровень креатинина сыворотки не изменялся. При вышеупомянутых условиях ABX не вызывала клинического проявления гепатотоксичности. Метаболическая функция печени и функции почек сохранялись [Esquis P., 2006].

Опыт клинической апробации метода в мире небольшой. С 2011 по 2013 год трем пациентам с канцероматозом брюшины, вызванным раком желудка и раком яичников была выполнена РПАС. Первым двум пациентам процедура проводилась по два раза, третьему – три раза. Все пациенты в прошлом получали аПХТ согласно протоколам ведения онкологических больных. В качестве цитостатиков использовался доксорубин в дозировке 1.5 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин - 7.5 мг/м<sup>2</sup>, растворенные в 150 мл физиологического раствора. Экспозиция составила 30 минут, внутрибрюшное давление 12 мм. рт. ст., температура подаваемой смеси - 37 градусов Цельсия. Дозы цитостатиков составили 10% от системных.

Наличие доксорубина в ткани зарегистрировано по всей брюшине, была достигнута высокая местная концентрация препарата - 4.1 ммоль/мл, а плазменная концентрация препарата колебалась на уровне 4.0-6.2 мкмоль/мл. У двоих пациентов

наблюдался полный клинический регресс узлов брюшины, у одного определялся частичный. Средняя выживаемость после РИРАС составила 288 дней. На момент исследования на 567-й день после эксперимента один пациент остается живым.

Таким образом РИРАС показывает превосходящие НИРЕС фармакологические свойства с возможностью создать высокую местную концентрацию и обладает низкой системной токсичностью. РИРАС может вызвать регресс канцероматозных узлов даже при химиорезистентных опухолях, используя 10% обычной системной дозы. Возможно проведение последовательных серий АВХ у одного больного, что для НИРЕС практически невыполнимо [Reymond M.A., 2014].

В феврале 2015 года В. Tempfer опубликовал результаты исследования, проводившегося у женщин, страдающих резистентными к ХТ цисплатином формами рака яичников с прогрессированием в виде канцероматоза брюшины. В исследовании приняли участие 64 пациентки, которым проводилась РИРАС. Лапароскопическое пособие было невыполнимо у 11 из 64 пациенток (17%). 53 пациентки прошли стандартный курс химиотерапевтического лечения. Использовался цисплатин в 10% дозе от системной. Регресс опухоли при гистологическом исследовании наблюдался у 26/34 (76%) пациентов, которые подверглись всем 3 процедурам АВХ. Летальных исходов во время испытаний не было. Возникшие осложнения: грыжа в области постановки троакара (n = 2), кишечная непроходимость (n = 2), абдоминальные боли (n = 2), внутрибрюшинная гематома (n = 1), кровотечение во время операции (n = 1), и цистит (n = 1). Качество жизни (интенсивность тошноты/рвоты, потеря аппетита, диарея/запор) улучшилось во время проводимых сеансов РИРАС [Tempfer В., 2015].

Рис. 2. Хронология исследований РИРАС.

Author	Year	Oncological diagnosis	Study type	Number of patients	Toxicity	Outcome(s)
Solass et al.	2012	–	Experimental/ex vivo	–	–	Dbait intracellular uptake; depth of penetration
Solass et al.	2012	–	Experimental/in vivo	Animal model/five pigs	–	Peritoneal cavity coverage by dye
Solass et al.	2013	n.a.	Experimental/case series	2	n.a.	Operational safety; occupational exposure; room contamination
Solass et al.	2014	Gastric, appendiceal, ovarian cancer	Case series	3	CTCAE grade 1–2 events	Feasibility; pharmacokinetics; histological response
Tempfer et al.	2014	Ovarian cancer	Cohort study	18	CTCAE grade 1–4 events	Radiological, histological response; local and systemic toxicity
Blanco et al.	2013	PC	Phase 0 (prospective data collection)	3	Acute and cumulative hepatic and renal toxicity	Acute and cumulative hepatic and renal toxicity
Tempfer et al.	– (Submitted)	PMP	Case report	1	CTCAE grade 1–2 events	Radiological, histological response; local and systemic toxicity

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.001>.

На сегодняшний день нет исследований, которые глубоко изучили эффекты нового способа терапии КБ - РИАС, не понятен механизм столь значительной редукции дозы цитостатика, нет явных противопоказаний к профилактическому использованию метода после оперативного вмешательства, отсутствует сравнительный анализ методик НИЕС и РИАС, нет четкого протокола использования методики в комплексном лечении перитонеального канцероматоза.

В отделе абдоминальной онкологии ПСПбГМУ в настоящее время идет серия экспериментальных и клинических работ, которые позволят в скором времени ответить на поставленные вопросы.

#### Библиографический список:

1. Петровская Н.А. Перитонеальный канцероматоз: обзор клинических и экспериментальных данных // Онкологический журнал, 2009. – Т.3. – №2. – С.99-105.
2. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients an staging of peritoneal surface malignancies // World J. Gastrointest. Oncol. 2010. - №. 2 (1). - P. 31–35.
3. Deraco M., Santoro N., Carraro O., Inglese M.G., Rebuffoni G., Guadagni S., Somers D.C., Vaglini M. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. A review // Tumori. 1999. - №. 85. P. 1–5.

4. Шпенкова А.А. Рак яичников: Эффективность лечения в зависимости от градаций карциноматоза, или Нерешенные вопросы стадирования // Вестник Новгородского государственного университета. 2010. - № 59. - С. 116–120.
5. Sugarbaker P. H. Overview of peritoneal carcinomatosis // *Cancerologia*. – 2008. – №. 3 - P. 119-124.
6. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies B. Sadeghi [et al.] // *Cancer*. – 2000. – №. 88, N 2. – P. 358–363.
7. Максименко А.Н. Хирургическая анатомия живота // Изд-во: Медицина. 1972. – 688 с.
8. Tsilibary E.C. Wissing Lymphatic absorption from peritoneal cavity: regulation of patency of mesothelial stomata. // *Microvasc. Res.*, 1983. – Vol.25. – №1. – P.22-39.
9. Иванова В.Ф. Роль мезотелия париетальной брюшины в процессе всасывания истинных растворов и взвеси туши из брюшной полости // Бюл. exper. биол. и мед., 1986. – Вып.10. – С.1258-1261.
10. Chaffanjon P.C. Omental anatomy of non-human primates. // *Surg. Radiol. Anat.*, 2005. – Vol. 27. – №4. – P.287-291.
11. Бородин Ю.И., Григорьев В.Н., Летягин А.Ю. // Морфология лимфатической системы. Наука. Новосибирск, 1987. – 120 с.
12. Beelen R.H.J. The cellular composition of omentum milky spots and the ultrastructure of milky spot macrophages and reticulum cells. // *J. Reticuloendotel. Soc.*, 1980. – № 28. – P.585-599.
13. Банин В.В. Физиологическое значение градиента сосудистой проницаемости в брюшине // Механизмы поддержания гомеостаза в системе микроциркуляции. Под ред. И.И.Новикова и Я.Л. Караганова. – М., 1981. – С.116-125.
14. Кораблев А.В. Петлевидный рост сосудов как основополагающий принцип васкулогенеза // Архив АГЭ, 1990. – Т. 99. – № 10. – С.45-52.
15. Baez S. V. Response in the microcirculation / *Fed. Proc.* – 1968. – №. 27. – P.1410-1415.
16. Flessner M.F. The importance of the interstitium in peritoneal transport / *Perit. Dial. Int.*, 1996. – № 16. – P.76-79.
17. Барон М.А. Реактивные структуры внутренних оболочек. Л.: Медгиз, 1949. – 458 с.
18. Барон М.А. Локализация сосудов в толще серозы и ее барьерная функция // Сб. работ по физиологии. М., 1939. – С.3 - 24.
19. Борисов А.В. Теория конструкции лимфангиона: Обзор // Морфология. 1997. – № 5. – С. 7-17.
20. Healy J.C. The peritoneum, mesenteries and omenta: normal anatomy and pathological processes. // *Eur. Radiol.*, 1998. – Vol.8. – №6. – P.886-900.
21. Shinohara H., Kominami R., Taniguchi Y. et al. The distribution and morphology of lymphatic vessels on the peritoneal surface of the adult human diaphragm, as revealed by an ink-absorption method // *Okajimas Folia Anat. Jpn.*, 2003. – Vol.79. – №6. – P.175-183.

22. Hood J.D., Cheresch D.A. Role of integrins in cell invasion and migration // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2. P. 91–10.
23. Peinado H., Olmeda D., Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? // *Nat. Rev. Cancer*. 2007. Vol. 7 (6). P. 415–428.
24. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2. P. 442–45.
25. Ceelen W.P., Hesse U., Hemptinne B., Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intraabdominal cancer // *Brit. J. Surg.* 2000. - Vol. 87. - P. 1006–1015.
26. Одишелидзе Н.В., Чистяков С.С., Габуния З.Р. Значение диагностики субклинической интраперитонеальной диссеминации у больных раком желудка // *Российский медицинский журнал. Приложение Онкология*. 2011. - Т. 2. - С. 4.
27. Elias D., Glehen O., Pocard M., Quenet F., Goéré D., Arvieux C., Rat P., Gilly F. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix // *Ann. Surg.* 2010. - Vol. 251 (5). - P. 896–901.
28. Sugarbaker P.H., Buon J., Management of peritoneal metastases - Basic concepts. 2015 May. - 20 Suppl. 1. - p. 2-11.
29. Roviello F., Pinto E., Corso G., et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer // *J Surg Oncol*. 2010. - № 102(6). - 663-70.
30. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В., Полоцкий Б.Е., Горбунова В.А., Абдуллаев А.Г. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия при раке желудка: существует ли реальная возможность изменить прогноз? // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2010. – Т.21, № 1. – С. 11–20.
31. Китаев А.В., Петров В.П., Зуев В.К., Лазарев Г.В., Леонов С.В. Опыт применения интраоперационной гипертермической химиотерапии в лечении больных колоректальным и овариальным раком // *Сборник материалов IV межрегиональной научно-практической конференции «Новые технологии, применение в клинической практике»*. – М., 2008. – С. 82-83.
32. Sugarbaker PH, Schellinx ME, Chang D, Koslowe P, von Meyerfeldt M. Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon. *World J. Surg.* 1996. - № 20. – P. 585–592.
33. Witkamp A.J., de Bree E., Kaag M.M., et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. // *Eur. J. Cancer* 2001. - № 37. – P. 979–984.
34. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. // *Am. Surg.* 2000. - № 66. – P. 561.
35. Verwaal V.J., van Ruth S, de Bree E et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. // *J. Clin. Oncol.* 2003. - № 21. - 3737– 3743.
36. Bang Y.J., Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. // *Lancet* 2010. - № 376. – P. 687–97.
37. Kuramoto M., Shimada S, Ikeshima S et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. // *Ann. Surg.* 2009. - № 250 – P. 242–6.
38. Беляев А.М., Багненко С.Ф., Рухляда Н.В. Внутрибрюшная химиотерапия

- злокачественных опухолей брюшной полости: М. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 254 с.
39. Тарасов В.А., Виноградова М.В., Норбаев Ш.Э., Шаров Ю.К., Львов И.В., Ставровицкий В.В., Побочанов Е.С., Блюм М.Б., Адуева С.А. Характеристика осложнений после циторедуктивных операций с интраоперационной химиотермической перфузией у больных с канцероматозом брюшины. – Санкт-Петербург, 2006.
  40. Sugarbaker P. H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2009. – Vol. 10, № 12. – P. 1965–1977.
  41. Норбаев Ш.Э. Осложнения после циторедуктивных операций с использованием интраоперационной химиогипертермической перфузии: Авторефер. дисс. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2006.
  42. Yan T.D., Morris D.L. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? // *Ann Surg* 2008. – №248. – P. 829-835.
  43. Cascales Campos P.A., Gil M.J., Galindo Fernandez P.J., et al. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer // *Eur J Surg Oncol.* 2011. – Vol. 37(6). - P. 543-548.
  44. [Namikawa T.](#), [Yatabe T.](#), [Inoue K.](#), [Shuin T.](#), [Hanazaki K.](#), Clinical applications of 5-aminolevulinic acid-mediated fluorescence for gastric cancer.//[World J Gastroenterol.](#) 2015. - Vol. 7. - №21(29). – P. 8769-8775.
  45. Rhonda L. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer // *Proceeding of International Seminars in Surgical Oncology.* – 2005. –P.1–10.
  46. Crous A.M., Lung cancer stem cells and low-intensity laser irradiation: a potential future therapy?// *Stem Cell Res Ther.* 2013. – Vol.4(5). – P. 129.
  47. Dougherty T.J. Photodynamic therapy // *Journal of National Cancer Institute.* – 1998. – Vol. 90. – P. 889–900.
  48. Nowis D. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy // *Photodynamic therapy.* – 2005. – Vol. 52. – P. 339–352.
  49. Griffin G.M. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in canine model // *Clinical Cancer Research.* – 2001. – Vol. 7. – P. 374–381.
  50. Veenhuizen R.B. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma // *British Journal Cancer.* – 1996. – Vol. 73. – P. 1387–1392.
  51. Tochner Z. Photodynamic therapy of the canine peritoneum: normal tissue response to intraperitoneal and intravenous photofrin followed by 630 nm light // *Lasers Surgical Medicine.* – 1991. – Vol. 11. – P. 158–164.
  52. Veenhuizen R.B. Intraperitoneal photodynamic therapy: comparison of red and green light distribution and toxicity // *Photochemistry and photobiology.* – 1997. – Vol. 66. – P. 389–395.
  53. Molpus Kelly L. Intraperitoneal photodynamic therapy of human epithelial ovarian carcinomatosis in a xenograft murine model // *Cancer Research.* – 1996. – Vol.56. – P.1075-1082.
  54. Samanta K. Hendren. Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors // *Annals of Surgical Oncology.* – 2001. – Vol. 1, N 8. – P. 65-71.
  55. Stephen M. Hahn. A phase II trial of intraperitoneal photodynamic therapy for patients with peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis // *Clinical Cancer Research.* – 2006. – Vol. 8. – P. 2517–2525.

56. Сажин В.П. Фотодинамическая терапия брюшины: первый опыт // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т. 6, No 1. – С. 24–25.
57. Гришин Н.А. Методические аспекты лапароскопической фотодинамической терапии брюшины у онкологических больных // Тезисы VII Российского съезда эндохирургов. – Москва, 2004.
58. Вакуловская Е. Г. Современные возможности флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии // Вестник Московского Онкологического Общества. – 2007. - N 4.
59. Heldin C.H. [High interstitial fluid pressure - an obstacle in cancer therapy](#) // Nat Rev Cancer. 2004. - Vol. 4. - № 8. - P. 806-813.
60. Bouvy N.D. ANNALS OF SURGERY // 1994. - Vol. 224. - №. 6. - P. 694-701.
61. Jacquet P. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration // Anti-Cancer drugs, 1996.
62. Reymond M. A. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator // Surg Endoscopy, 2000. - № 14. - P. 51–55.
63. Alkhamesi A. A novel technique for delivering intraperitoneal therapeutics in laparoscopic surgery to prevent locoregional recurrence // Surg Endoscopy, 2005. - № 19. - P. 1142–1146.
64. Alkhamesi A. Intraperitoneal aerosolization of bupivacaine reduces postoperative pain in laparoscopic surgery: a randomized prospective controlled double-blinded clinical trial // Surg Endoscopy, 2007. - № 21 - P. 602–606.
65. Esquis P., Consolo D., Magnin G., Pointaire P., Moretto P., Ynsa MD., Beltramo J.L., Drogoul C., Simonet M., Benoit L., Rat P., Chauffert B. : High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis //Ann Surg, 2006. - № 244 - P. 106-112.
66. Reymond M.A. Intraperitoneal Chemotherapy of Peritoneal Carcinomatosis Using Pressurized Aerosol as an Alternative to Liquid Solution: First Evidence for Efficacy // Ann Surg Oncol, 2014. - № 21. – P. 553–559.
67. Tempfer B. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study // Gynecologic Oncology Reports 12/2014. - 2015.