

К.Ю. Сенчик, В.Г. Беспалов, А.Н. Стуков,
О.А. Беляева, А.П. Панченко, Г.С. Киреева,
В.А. Аристова, А.П. Трашков

Химиоперфузионное лечение канцероматоза брюшины

Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Резюме. Перитонеальный карциноматоз – один из наиболее распространенных путей метастазирования колоректального рака, рака яичников, аппендикса, карциномы поджелудочной железы, желудка и характеризуется низкой выживаемостью. В современном лечении перитонеального карциноматоза основополагающим является циторедуктивная хирургия в комбинации с региональной химиотерапией (гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия), которая способствует достоверному улучшению выживаемости. Благодаря большому количеству высококвалифицированных исследований многие международные эксперты сейчас согласны с тем, что новый метод является золотым стандартом лечения отдельных пациентов с перитонеальным карциноматозом. Представлен химиоперфузионный метод лечения злокачественных опухолей, вопросы эпидемиологии злокачественных опухолей брюшной полости. Рассматриваются фармакодинамические аспекты интраперитонеальной цитотоксической терапии, механизмы, преимущества и недостатки химиоперфузионного лечения, противоопухолевые препараты, применяемые для химиоперфузий, результаты химиоперфузионного лечения рака в доклинических и клинических исследованиях. Установлено, что химиоперфузионное лечение с гипертермией способно существенно увеличить выживаемость больных раком яичника, толстой кишки и желудка с карциноматозом брюшины.

Ключевые слова: карциноматоз брюшины, интраперитонеальная химиоперфузия, опухоль яичников, митомицин С, цисплатин, паклитаксел, диоксидт.

В настоящее время в онкологии все более востребованными становятся высокотехнологические методы химиоперфузии. Основные надежды возлагаются на комбинированное применение интраперитонеальной химиотерапии с гипертермической перфузией как возможного способа профилактики и лечения канцероматоза брюшины и существенного увеличения продолжительности жизни данной категории тяжелых онкологических больных [49]. Перитонеальный карциноматоз – диссеминация опухолевых клеток в брюшной полости, приводящая к обсеменению клеток злокачественных опухолей на париетальной и висцеральной поверхности брюшной полости. Первичные опухолевые заболевания брюшины встречаются редко и включают мезотелиому брюшной полости и первичную перитонеальную карциному [34]. Однако вторичные опухолевые заболевания брюшины при колоректальном раке, раке яичников, аппендикса и карциноме поджелудочной железы и желудка более распространены [10]. Злокачественные опухоли брюшины могут проявляться в виде злокачественного асцита, множественных мелких опухолевых узлов, опухолевых масс различных размеров, или диссеминированных отложений муцина, известных как перитонеальная псевдомиксома.

Применение терапевтической гипертермии (региональное или системное) при диссеминированных опухолях до сих пор остается слабоизученным из-за противоречивых сведений в литературе. Остается целый ряд нерешенных вопросов, касающихся показаний для данной методики, выбора оптимального

режима и продолжительности лечения, способа введения препарата в брюшную полость. Споры возникают из-за противоречивых сведений в литературе, некоторые из которых свидетельствуют о наличии терапевтического эффекта, а некоторые показывают, что эффекта нет вообще. Разногласия вызваны, вероятно, всего, с противоречивой корреляцией между результатами, полученными при гипертермии на клеточном и тканевом уровнях. Это происходит потому, что некоторые фундаментальные проблемы еще до конца не изучены. Во-первых, «диапазон терапевтического действия» не исследован экспериментально. Во-вторых, в настоящее время не установлено точно, что понимать под определением «доза» «терапевтически высокой температуры». Интраперитонеальная гипертермическая перфузионная химиотерапия (ИГПХ) до сих пор не входит в стандарты оказания высокотехнологической медицинской помощи онкологическим больным с перитонеальным карциноматозом во многих странах [17].

Эпидемиология. Диссеминация опухолевых клеток в брюшной полости может происходить и при развитии первичной опухоли, но наиболее часто возникает как рецидив опухоли после радикального хирургического лечения [44]. У 10–35% всех пациентов с рецидивирующим заболеванием, рецидив опухоли ограничивается только перитонеальной поверхностью [42]. Мукоидный (слизистый) рак и аппендикулярный рак показывают самые высокие показатели перитонеальной диссеминации [41]. Эпителиальный рак яичников проявляет склонность к перитонеальному распространению. Не-

смотря на то, что 60–80% случаев, диагностируемых на поздней стадии, достаточно адекватно реагируют на системную химиотерапию препаратами платины [4], прогноз остается неблагоприятным из-за высокого показателя рецидивов (5-летняя выживаемость <25%) [7]. Приблизительно у 50–75% женщин с опухолью яичников развиваются рецидивы [7]. Инвазия капсулы яичников и диссеминация в брюшную полость – основной путь, которым распространяется рак яичников, наблюдается в 82% случаев [7], тогда как в 12% случаях вовлекаются ретроперитонеальные лимфатические узлы [3]. Результаты ИГПХ кажутся многообещающими [15] когда перитонектомия, как описано Sugarbaker [45], комбинируется с циторедуктивным хирургическим методом. Для перитонеальной псевдомиксомы и карциноматозе колоректального рака это лечение более предпочтительно [33, 11]. Все чаще и чаще встречаются исследования, которые показывают, что положительное влияние на выживаемость оказывают перитонектомия и ИГПХ при прогрессирующем раке яичника [38], раке желудка [14] и редко – при перитонеальной мезотелиоме [9, 40].

Первичные злокачественные опухоли брюшной полости – редкие опухоли перитонеальной мезотелиомы и первичной перитонеальной карциномы. Перитонеальная мезотелиома наиболее часто проявляется у мужчин, чем у женщин. Первичная перитонеальная карцинома – папиллокарцинома, поражающая перитонеальную поверхность при отсутствии заметного первичного очага [5]. Это проявляется в виде опухоли яичника и 7–14% – карциномы яичников [13]. Вторичные злокачественные опухоли брюшной полости встречаются намного чаще, чем первичные [34] (табл. 1).

Механизмы химиоперфузионного лечения. Интраперитонеальная химиотерапия имеет своей целью

воздействие на макро- и микроскопические имплантационные метастазы, на свободные опухолевые клетки в перитонеальной жидкости. Наличие свободных опухолевых клеток в смывах из брюшной полости – признак латентной перитонеальной диссеминации. Поэтому дополнительная внутрибрюшинная химиотерапия показана не только при паллиативных операциях с оставлением метастазов на брюшине, но и при цитологическом выявлении опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости. Интраперитонеальная химиотерапия позволяет создавать высокую локальную концентрацию лекарственных средств в брюшной полости. Комбинация циторедуктивная операция + гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) основывается на том, что агрессивный хирургический метод, связанный с удалением внутреннего органа и перитонэктомией, используют при макроскопических нарушениях, тогда как ИГПХ применяют при остаточных микроскопических нарушениях. Гибель раковых клеток связана преимущественно с денатурацией белка, которая наблюдается при температуре выше 40°C. Гипертермия опухоли приводит к значительному изменению структуры клеточных мембран, а также нарушает порядок репликации ДНК [22].

Синергизм между химиотерапией и гипертермией основывается на следующих механизмах: увеличение токсичности в условиях нагревания, замедление механизмов развития лекарственной резистентности при нагревании, увеличение всасывания цитостатиков клетками, увеличение разрушения ДНК, увеличение всасывания цитостатиков вследствие улучшения местного кровообращения. При гипертермическом воздействии в опухолевой ткани происходят сложные патофизиологические процессы: изменение кровотока, оксигенации, метаболического и энергетического статуса [37]. При этом в опухолях человека имеет место выраженная ге-

Таблица 1

Заболеваемость злокачественных опухолей брюшной полости в мире

Показатель	Заболеваемость в мире (новые случаи / год)	% перитонеальной диссеминации ¹	Прогнозируемая заболеваемость перитонеальным карциноматозом (новые случаи / год)
Первичные злокачественные опухоли брюшной полости ²			
Перитонеальная карцинома	20000	100	20000
Перитонеальная мезотелиома	2000	100	2000
Десмопластические маленькие опухолевые клетки круглой формы	100	100	100
Вторичные злокачественные опухоли брюшной полости ³			
Колоректальный рак ⁴	1023152	15	153472
Рак желудка	933937	40	373574
Опухоль яичников	204499	60	122699
Рак поджелудочной железы	232306	25	58076
Всего			709941

Примечание: ¹перитонеальная диссеминация при диагнозе и рецидиве заболевания; ²оценка заболеваемости из литературных отчетов; ³заболеваемость: глобальная статистика рака 2002, GLOBCAN; ⁴включая рак аппендикса и перитонеальную псевдомиксому.

терогенность скорости кровотока, изменения которого при нагреве непредсказуемы и зависят от пространственного расположения и времени. Усиление кровотока в некоторых случаях может приводить к повышенному рассеиванию тепла, обуславливая недостижимость терапевтических значений температуры. Оксигенация опухоли может отражать изменения кровотока во время гипертермии и может увеличиваться после нагрева. Это одинаково характерно и для экспериментальных опухолей у животных и для опухолей человека, по крайней мере, при умеренной гипертермии. Отмечены существенные изменения концентрации глюкозы в опухолях при гипертермии, которые обусловлены, по-видимому, изменениями кровотока и развитием интерстициального отека. Количество лактата увеличивается при гипертермии в результате активации гликолиза. Уровень pH опухолей (как внутриклеточный, так и внеклеточный) снижается при выраженной гипертермии с последующим восстановлением, которое зависит от тепловой дозы. Биоэнергетический статус опухоли ухудшается при гипертермии, что доказывается снижением концентраций аденозинтрифосфата (АТФ) и фосфокреатинина и увеличением содержания неорганического фосфата. Гидролиз АТФ приводит к накоплению пуриновых катаболитов гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты с образованием ионов водорода, которые способствуют ацидозу, вызванному гипертермией. Образование высокореакционноспособных кислородных радикалов может усиливать цитотоксичность, индуцированную гипертермией.

Химиоперфузионное лечение рака в доклинических исследованиях. В доклинических исследованиях на животных было показано, что комбинированное применение хирургической циторедукции и интраперитонеальной химиотерапии митомицином С при раке толстой кишки, цисплатином при раке яичника, доцетакселом и карбоплатином при раке желудка в условиях гипертермии или нормотермии оказывает более сильное противоопухолевое действие по сравнению с применением только циторедуктивной операции (табл. 2).

Доклинические исследования интраперитонеальной терапии при раке яичника. R.A. Kaplan et al. [19] указывают на то, что доклинические исследования, проведенные в нескольких лабораториях, представили важные аргументы для поддержания концепции интраперитонеальной доставки лекарства и также отметили важные ограничения ее применения. Исследования показали потенциальную значимость увеличения проникновения лекарства в опухоль при определенных дополнительных преимуществах, которые могут наблюдаться после региональной терапии. Согласно данным M. Gore et al. [16], при применении цисплатина для лечения опухоли яичника «резистентность» к веществу была действительно достаточно относительна и увеличение концентрации в 4–5 раз могло бы преобразовать резистентность клетки в ее чувствительность. К сожалению, было ясно, что даже увеличение дозы цисплатина и карбоплатина в 2 раза при фактическом лечении было очень трудным, так как приводило к нежелательной токсичности (например,

Таблица 2

Результаты химиоперфузионного лечения рака в экспериментах на животных

Модель	Лечение	Результаты	Источник
Карцинома толстой кишки СС531, индуцированная ДМГ у крыс-самцов	1) ИГПХ с итомицином С; 2) интраперитонеальное введение митомицина С	Опухолевый рост был значимо снижен в терапевтических группах, при этом наиболее выраженный эффект при ИГПХ с митомицином С	Pelz J.O. [37]
Карцинома толстой кишки СС531, индуцированная ДМГ у крыс-самцов	1) ИГПХ без цитостатика; 2) ИГПХ с итомицином С; 3) интраперитонеальное введение митомицина С	Имплантированные метастазы были значимо менее выражены при ИГПХ с митомицином С по сравнению с нелечеными крысами	Pelz J.O. [36]
Карцинома толстой кишки СС531, индуцированная ДМГ у крыс-самцов	1) ИГПХ с итомицином С; 2) циторедуктивная операция + ИГПХ с митомицином С	Медиана выживаемости была наиболее высокой при циторедуктивной операции + ИГПХ с митомицином С	Klaver Y.L. [20]
Карцинома толстой кишки СС531, индуцированная ДМГ у крыс-самцов	1) операция; 2) операция + ИГПХ с митомицином С; 3) операция + нормотермическая интраперитонеальная перфузия с митомицином С; 4) операция + гипертермическая интраперитонеальная перфузия без цитостатика	Медиана выживаемости была наиболее высокой при 2-м и 3-м вариантах лечения; эффективность интраперитонеальной перфузии после циторедукции сильно зависела от наличия цитостатика в перфузате, но не от гипертермии	Klaver Y.L. [21]
Клетки рака яичника человека, перевиваемые внутрибрюшинно крысам-самкам	1) интраперитонеальное нормотермическое введение цисплатина; 2) ИГПХ с цисплатином; 3) интраперитонеальное нормотермическое введение цисплатина в течение 2 ч + адреналин; 4) интраперитонеальное нормотермическое введение цисплатина в течение 2 ч	Гипертермия и адреналин увеличивали концентрацию цисплатина внутри опухоли при интраперитонеальном карциноматозе, причем адреналин, более значимо	Facy O. [12]
Рак желудка у кроликов-самцов	1) циторедуктивная операция; 2) операция + ИГПХ с доцетакселом и карбоплатином	Медиана выживаемости была наиболее высокой при 2-м варианте лечения	Tang L. [46]

Примечание: ДМГ – 1,2-диметилгидразин.

невропатии, рвоте и угнетению кроветворения). Кроме того, показано, что удвоение дозы препаратов платины для лечения рака яичника приводит к увеличению побочных эффектов и не оказывают благоприятного воздействия на терапевтический результат [25, 30]. В то время как при интраперитонеальной доставке препаратов платины усиливается противоопухолевое действие в 10 и более раз по сравнению с системным действием. Доклинические исследования также подтвердили данные о потенциальной местной токсичности при интраперитонеальном введении (IP drugdelivery), например, доксорубин [28], результаты впоследствии подтвердились в клинических испытаниях [26].

Фармакодинамические аспекты интраперитонеальной цитотоксической терапии. Результаты экспериментов с многоклеточными моделями показали, что прямое проникновение в ткань многих цитостатиков ограничено пространством (обычно менее 1 мм) [47]. Эффективность интраперитонеальной химиотерапии ограничивается размером опухолевых узлов (очень маленькие) или уменьшением количества опухолевых клеток. При маленьких опухолевых узлах ИГПХ наиболее эффективна, что обусловлено кинетикой опухолевого роста. Действительно, опухоли человека, как известно, подчиняются кинетической кривой роста опухоли Гомперца, подразумевая, что вместо непрерывного экспоненциального роста имеется стадия плато, когда питательные вещества и кислород уже не удовлетворяют требованиям, приводя к снижению роста при увеличении размера опухоли. Малая остаточная опухоль будет иметь наибольшую способность к росту, и вследствие этого фракционное действие химиотерапии будет намного выше, чем позже в ходе болезни. Проникновение цитостатиков в опухолевые узлы брюшной полости – многоступенчатый процесс [6] (рис.).

Поступление лекарства зависит от фармакокинетических параметров, таких как доза, концентрация, длительность действия. Через стенку опухоли лекарство поступает посредством диффузии и конвекции. Степень

проникновения будет зависеть от свойств лекарства и опухоли. Лекарство накапливается внутри клеток, связываясь с целевыми структурами, неспецифическое связывание и депонирование происходит в клеточных органеллах. Часть лекарства будет подвергаться метаболизму. На опухоль, находящуюся вблизи кровеносных сосудов будет абсорбироваться циркулирующее в крови лекарство. Системная абсорбция лекарства происходит и в субмезотелиальной ткани и в ткани опухоли.

Рациональный выбор цитостатиков для ИГПХ терапии должен основываться на следующих элементах: активность в отношении патологического процесса, специфичность клеточного цикла, зависимость дозы/длительность действия от чувствительности, коэффициент повышения температуры (когда используется в комбинации с гипертермией), фармакокинетическое преимущество (AUC соотношение брюшная полость/плазма крови), фармакодинамические свойства, местная и системная токсичность.

Митомицин С (ММС) – антибиотик, полученный из *Streptomyces* species и проявляющий активность при раке молочной железы и опухоли желудочно-кишечного тракта. В Онкологическом институте Нидерландов исследование показало, что доза 35 мг/м² приводит к наибольшему отношению AUC брюшная полость/плазма с допустимой токсичностью [48]. Чтобы поддерживать концентрацию ММС в перфузате, доза была разделена на три части: 50% в начале, 25% через 30 мин, и 25% через 60 мин перфузии (полное время перфузии 90 мин).

Цисплатин (CDDP) – препарат платины. Действие изучено при адьювантной IP-терапии резидуальной опухоли яичника небольшого объема. Хорошая выживаемость IP-химиоперфузии CDDP наблюдалась в дозе 100 мг/м² или в сочетании с паклитакселом [29]. Комбинация CDDP с гипертермией использовалась для внутрисполостной терапии рака яичника, рака желудка и брюшинной мезотелиомы.

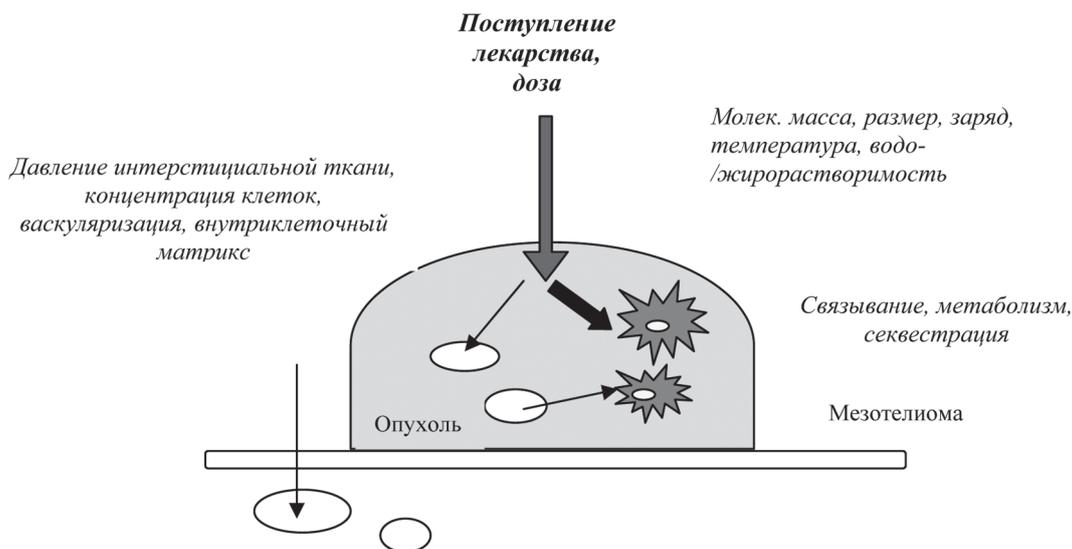


Рис. Схема проникновения лекарства в метастатические опухоли брюшной полости

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства цитостатиков, применяемых при интраоперативной и ранней послеоперативной интраперитонеальной химиотерапии

Лекарство	М	IP-доза (мг/м ²)	AUC	Глубина проникновения лекарства	Повышение температуры
Митомицин С	334,3	35	10-23,5	2 мм	+
Соединения платины:					
цисплатин	300,1	90–120	13–21	1–3 мм	+
карбоплатин	371,3	350–800	1,9–5,3	0,5 мм	+
оксалиплатин	397,3	460	3,5	1–2 мм	+
Препараты, действующие на микротрубочки:					
паклитаксел	853,9	20–175	–	>80 клет. слоев	?
доцетаксел	861,9	40–156	207	–	+
Интерактивные соединения топоизомеразы:					
топотекан	457,9	–	–	–	?
иринотекан	677,2	–	–	–	±
митоксантрон	517,4	28	15,2	5–6 клет. слоев	±
доксорубицин	543,5	60–75	162	4–6 клет. слоев	+
Антиметаболиты:					
5-фторурацил	130,1	650	–	0,2 мм	–

Примечание: М – молекулярная масса, IP-доза – доза для интраперитонеального введения, AUC – площадь под кривой концентрации – время при гипертермической химиоперфузии.

Zeamari et al. [50] сравнивали нормотермическую (37°C) интраперитонеальную химиоперфузию CDDP с гипертермией (40°C) на модели крысы и не наблюдали различий в проникновении лекарства. G. Los et al. [27], однако, установили, что добавление гипертермии к IP-CDDP значительно увеличило внутриклеточный захват платины *in vitro* и концентрацию платины в опухоли *in vivo* (четырёхкратное увеличение). Те же авторы позже указали, что по сравнению с IP-химиотерапией, гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (60 мин при 41,5°C) CDDP или карбоплатином значительно увеличивала образование сшивок с дезоксирибонуклеиновой кислотой и противоопухолевую эффективность на модели колоректального рака у крыс.

Паклитаксел – антимикротубулярное средство. Исследован при IP-терапии запущенных форм рака яичника. Вследствие большой молекулярной массы паклитаксел оказывает пролонгированное действие в брюшной полости. Повышает соотношение концентрации AUC в брюшной полости и плазме крови до 1350±500 (Hofstra et al. [18]) и 996±93 (Markmani et al. [18]). Исследование в 3D гистокультурах показало, что проникновение паклитаксела в опухоль на периферии ограничено в первые 24 ч; позже, однако, увеличение апоптоза закончилось более обширным проникновением препарата (не менее 1 мм или 80 слоев клетки) [23].

Паклитаксел – устойчив при нагревании, но увеличение цитотоксичности при повышении температуры точно не установлено и, вероятно, зависит от типа клетки при тщательном рассмотрении. Гипертермия сама по себе разрушает микроканальцы, синергизм ее с цитотоксичностью таксанов теоретически может существовать [22]. В клетках рака шейки матки *in vitro* умеренная гипертермия не увеличивала цитотоксичность паклитаксела [31]. Точно так же Rietbroeki et al. [39] не могли продемонстри-

ровать повышение цитотоксичности при гипертермии для таксанов в R1- и SW 1573 клетках при 41,8°C или 43°C. Даже наблюдалось ингибирование цитотоксичности паклитаксела 43°C гипертермией при раке молочной железы человека [24]. Однако умеренная гипертермия (39,5°C) значительно увеличивала цитотоксичность паклитаксела в клетках опухоли легких, меланомы и фибросаркомы [43]. Точно так же гипертермия при 43°C вызвала синергизм с паклитакселом при раке молочной железы у грызунов и в моделях *in vivo* [8, 35]. Однако умеренная гипертермия (41,5°C) не увеличивала цитотоксичность паклитаксела при фибросаркоме у мыши [32].

Необходимость поиска новых препаратов для химиоперфузий. В целом внутрибрюшинное введение используемых сегодня препаратов ограничивается их не очень высокой эффективностью, выраженной токсичностью, развитием опухолевой резистентности и осложнением в виде спаечного процесса. Для внутрибрюшинного введения необходим поиск новых цитостатиков, обладающих более выраженным контактным противоопухолевым действием, но при этом более безопасных. В этом отношении обращает на себя внимание отечественный противоопухолевый лекарственный препарат из группы алкилирующих соединений – этилениминов, разработанный в Научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова, и имеющий уникальные физико-химические свойства: липофильность и растворимость в воде, позволяющие вводить препарат в жировых (при химиоэмболизации сосудов печени, почек и других органов) и в водных растворах (при опухолевых выпотах в серозные полости) [2].

Б.А. Ивин и др. [1] установили, что полное и частичное осушение серозных полостей в результате комбинированного введения диоксидэта (внутриполостного и внутривенного) наблюдалось у 96% первичных

больных раком яичника с асцитом, у 76,9% больных с гидротораксом и у 85% больных раком яичника с асцитом при рецидиве. Поэтому представляется перспективным изучение контактного противоопухолевого действия диоксидата в новых высокотехнологичных методах химиоинфузионного лечения рака.

Таким образом, ИГПХ в настоящее время становится важной частью циторедуктивного лечения и должна стать стандартным методом для профилактики и лечения опухолей, которые поражают стенку брюшной полости. Интраперитонеальная химиотерапия является малотоксичной и дает возможность получить с ее помощью объективный эффект при канцероматозе брюшины у ряда больных. Интраперитонеальная химиотерапия должна стать стандартом лечения больных эпителиальным раком яичника IV стадии. Системы безопасности здоровья нации Нидерландов и Франции утвердили официально ИГПХ для лечения карциноматоза при раке толстой кишки. В других странах Европы ИГПХ применяют в зависимости от конкретного случая. Тем не менее, остается целый ряд нерешенных вопросов, которые не позволяют пока рекомендовать интраперитонеальный способ введения цитостатиков в качестве стандарта первой линии лечения. Между тем, очевидно, что это реальный путь повышения эффективности лечения, который заслуживает внимания и дальнейшего изучения. Профилактическое значение метода оценивается в настоящее время неоднозначно, а дальнейшие рандомизированные исследования необходимы для изучения эффективности и разработки новых методик и режимов адьювантной интраперитонеальной химиотерапии.

Литература

- Ивин, Б.А. Синтез, строение, противоопухолевая активность и токсичность этиленминотриазиннов в эксперименте и клинике / Б.А. Ивин [и др.] // Лекарственная терапия опухолей. – Л.: НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, 1983. – С. 6–59.
- Стуков, А.Н. Противоопухолевые лекарственные средства / А.Н. Стуков [и др.]. – СПб.: НИКА, 2011. – 656 с.
- Al-Shammaa, H.A. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis / H.A. Al-Shammaa, Y. Yonemura // *World j. gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1159–1166.
- Bijelic L. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer / L. Bijelic, A. Jonson, P.H. Sugarbaker // *Ann. oncol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1943–1950.
- Bloss, J.D. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: A case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary / J.D. Bloss [et al.] // *Gynecol. oncol.* – 1993. – Vol. 50. – P. 347–351.
- Ceelen, W.P. Pharmacodynamic Aspects of Intraperitoneal Cytotoxic Therapy / W.P. Ceelen // *Cancer treat. res.* – 2007. – Vol. 134. – P. 195–214.
- Chua, T.C. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results / T.C. Chua [et al.] // *J. cancer res. clin. oncol.* – 2009. – Vol. 135. – P. 1637–1645.
- Cividalli, A. Hyperthermia enhances the response of paclitaxel and radiation in a mouse adenocarcinoma / A. Cividalli [et al.] // *Int. J. radiat. oncol. biol. phys.* – 1999. – Vol. 44, № 2. – P. 407–412.
- Deraco, M. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion / M. Deraco [et al.] // *Ann. surg. oncol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 229–237.
- Esquivel, J. Cytoreductive surgery for peritoneal malignancies. Development of standards of care for the community / J. Esquivel // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2007. – Vol. 16. – P. 653–666.
- Esquivel, J. Society of Surgical Oncology Annual Meeting. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology / J. Esquivel // *Ann. surg. oncol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 128–33.
- Facy, O. Comparison of hyperthermia and adrenaline to enhance the intratumoral accumulation of cisplatin in a murine model of peritoneal carcinomatosis / O. Facy // *J. exp. clin. cancer res.* – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. 1–8.
- Fromm, G.L. Papillary serous carcinoma of the peritoneum / G.L. Fromm, D.M. Gershenson, E.G. Silva // *Obstet gynecol.* – 1990. – Vol. 75. – P. 89–95.
- Fujimoto, S. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma / S. Fujimoto [et al.] // *Cancer.* – 1999. – Vol. 85. – P. 529–534.
- Glehen, O. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal alchemo hyperthermia / O. Glehen, F. Mohamed, F.N. Gilly // *Lancet oncol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 219–228.
- Gore, M. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group / M. Gore [et al.] // *J. clin. oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 2426–2434.
- Helm, W.C. Intraperitoneal Cancer Therapy / W.C. Helm, R.P. Edwards // Humana press inc., springer science business media. – 2007. – P. 191.
- Hofstra, L.S. Kinetic modeling and efficacy of intraperitoneal paclitaxel combined with intravenous cyclophosphamide and carboplatin as first-line treatment in ovarian cancer / L.S. Hofstra [et al.] // *Gynecol. oncol.* – 2002. – Vol. 85, № 3. – P. 517–523.
- Kaplan, R.A. Infectious peritonitis in patients receiving intraperitoneal chemotherapy / R.A. Kaplan [et al.] // *Am. j. med.* – 1985. – Vol. 78. – P. 49–53.
- Hendriks, T. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis in an experimental model / Y.L. Klaver [et al.] // *Br. j. surg.* – 2010. – Vol. 97, № 12. – P. 1874–1880.
- Klaver, Y.L. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: an experimental study / Y.L. Klaver [et al.] // *Ann. surg.* – 2011. – Vol. 254, № 1. – P. 125–130.
- Knox, J.D. Effects of hyperthermia on microtubule organization and cytolytic activity of murine cytotoxic lymphocytes-T / J.D. Knox [et al.] // *Exp. cell. res.* – 1991. – Vol. 194, № 2. – P. 275–283.
- Kuh, H.J. Determinants of paclitaxel penetration and accumulation in human solid tumor / H.J. Kuh [et al.] // *J. pharmacol. exp. ther.* – 1999. – Vol. 290, № 2. – P. 871–880.
- Leal, B.Z. Interaction of hyperthermia with Taxol in human MCF-7 breast adenocarcinoma cells / B.Z. Leal [et al.] // *Int. j. hyperthermia.* – 1999. – Vol. 15, № 3. – P. 225–236.
- Litterst, C.L. Absorption of anti-neoplastic drugs following large-volume ip administration to rats / C.L. Litterst [et al.] // *Cancer treat. rep.* – 1982. – Vol. 66. – P. 147–155.
- Los, G. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum (II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy:

- A comparison with systemic chemotherapy / G. Los [et al.] // Cancer res. – 1989. – Vol. 49. – P. 3380–3384.
27. Los, G. Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal hyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin / G. Los, M.J.H. van Vugt, H.M. Pinedo // Br. j. cancer. – 1994. – Vol. 69, № 2. – P. 235–241.
 28. Markman, M. Combination intraperitoneal chemotherapy with cisplatin, cytarabine, and doxorubicin for refractory ovarian carcinoma and other malignancies principally confined to the peritoneal cavity / M. Markman [et al.] // J. clin. oncol. – 1984. – Vol. 2. – P. 1321–1326.
 29. Markman, M. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: a review, with a focus on practical aspects of treatment / M. Markman, J.L. Walker // J. clin. oncol. – 2006. – Vol. 24, № 6. – P. 988–994.
 30. McGuire, W.P. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study / W.P. McGuire // J. clin. oncol. – 1995. – Vol. 13, № 7. – P. 1589–1599.
 31. Michalakis, J. Micromolar taxol, with or without hyperthermia, induces mitotic catastrophe and cell necrosis in HeLa cells / J. Michalakis [et al.] // Cancer chemother. pharmacol. – 2005. – Vol. 56, № 6. – P. 615–622.
 32. Mohamed, F. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia / F. Mohamed [et al.] // Ann. surg. oncol. – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. 463–468.
 33. Moran, B. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxomatous peritonitis) / B. Moran [et al.] // J. surg. oncol. – 2008. – Vol. 98. – P. 277–282.
 34. Nissan, A. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: past, present, and future / A. Nissan // Journal of surgical oncology. – 2009. – Vol. 100. – P. 335–344.
 35. Othman, T. Hyperthermic enhancement of the apoptotic and antiproliferative activities of paclitaxel / T. Othman [et al.] // Pharmacology. – 2001. – Vol. 62, № 4. – P. 208–212.
 36. Pelz, J.O. Histological response of peritoneal carcinomatosis after hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in experimental investigations / J.O. Pelz [et al.] // BMC Cancer. – 2006. – Vol. 6, № 162. – P. 1–7.
 37. Pelz, J.O. A new survival model for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in tumor-bearing rats in the treatment of peritoneal carcinomatosis / J.O. Pelz [et al.] // BMC Cancer. – 2005. – Vol. 5, № 56. – P. 1–8.
 38. Raspagliesi, F. Cyto-reduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. Eur / F. Raspagliesi [et al.] // J. surg. oncol. – 2006. – Vol. 32. – P. 671–675.
 39. Rietbroek, R.C. Lack of thermal enhancement for taxanes in vitro / R.C. Rietbroek [et al.] // Int. j. hyperthermia. – 1997. – Vol. 13, № 5. – P. 525–533.
 40. Roviello, F. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: State of the art and future developments / F. Roviello [et al.] // Surgical oncology. – 2011. – Vol. 20. – P. 38–54.
 41. Roviello, F. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity / F. Roviello [et al.] // World j. surg. – 2006. – Vol. 30. – P. 2033–2040.
 42. Sadeghi, B. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / B. Sadeghi [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol. 88. – P. 358–363.
 43. Schrupp, D.S. Pharmacokinetics of paclitaxel administered by hyperthermic retrograde isolated lung perfusion techniques / D.S. Schrupp, S.P. Zhai, D.M. Nguyen // J. thorac. cardiovasc. surg. – 2002. – Vol. 123, № 4. – P. 686–694.
 44. Sugarbaker, P.H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis / P.H. Sugarbaker // Semin. surg. oncol. – 1998. – Vol. 14. – P. 254–261.
 45. Sugarbaker, P.H. Peritonectomy procedures / P.H. Sugarbaker // Ann. surg. – 1995. – Vol. 221. – P. 29–42.
 46. Tang, L. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: evidence from an experimental study / L. Tang [et al.] // J. transl. med. – 2011. – Vol. 9, № 53. – P. 1–9.
 47. Tannock, I.F. Limited penetration of anticancer drugs through tumor tissue: A potential cause of resistance of solid tumors to chemotherapy / I.F. Tannock [et al.] // Clin. cancer res. – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 878–884.
 48. van Ruth, S. Pharmacokinetics of intraperitoneal mitomycin C / S. van Ruth, V.J. Verwaal, F. Zoetmulder // Surg. oncol. clin. N. Am. – 2003. – Vol. 12. – P. 771–780.
 49. Walker, J.L. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study / J.L. Walker [et al.] // Gynecol. oncol. – 2006. – Vol. 100. – P. 27–32.
 50. Zeamari, S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisplatin after intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion / S. Zeamari [et al.] // Anticancer res. – 2003. – Vol. 23 (2 B). – P. 1643–1648.

K.Yu. Senchik, V.G. Beshpalov, A.N. Stukov, O.A. Belyaeva, A.V. Panchenko, G.S. Kireeva, V.A. Aristova, A.P. Trashkov

Chemoperfusion treatment of peritoneal carcinomatosis

Abstract. Peritoneal carcinomatosis is a term used to describe widespread metastases of different tumors in the peritoneal cavity. It is most common in patients with colorectal, ovarian, appendiceal, pancreatic and gastric cancer and is associated with poor prognosis. The combination of cytoreductive surgery and regional chemotherapy (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) is currently considered as a basic therapy of peritoneal carcinomatosis and has shown promising results. A certain number of publications of randomized studies have led to many international experts to agree that new technique is a standard of treatment for certain patients with peritoneal carcinomatosis. Chemoperfusion as a treatment strategy for patients with peritoneal malignancies and epidemiology of these malignancies is presented here. Several issues such as pharmacodynamics of intraperitoneal chemotherapy, mechanism, advantages and disadvantages of chemoperfusion treatment, cytostatic drugs used in chemoperfusions as well as the results of preclinical and clinical studies of this type of treatment will be discussed. The conclusion is made, that combination of chemoperfusion with hyperthermia provides significant increase in survival rates in patients with ovarian, colorectal and gastric cancer with peritoneal carcinomatosis.

Key words: peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal chemoperfusion, ovarian cancer, mitomycin C, cisplatin, paclitaxel, dioxadet.

Контактный телефон: +7-909-593-63-70; e-mail: belolesya@yandex.ru