

Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка

М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов, Ю.В. Буйденко, С.П. Свиридова,
В.А. Марчук, А.Н. Абдихакимов, Д.А. Типисев

Опыт, накопленный в различных онкологических клиниках, позволяет рассматривать комбинацию расширенных операций с последующей гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией как одно из наиболее перспективных направлений лечения местнораспространенных и диссеминированных опухолей брюшной полости, в частности рака желудка, и рекомендовать его для разработки и внедрения в клиническую практику.

Последние достижения в диагностике и хирургии рака желудка, особенно выполнение расширенных и расширенно-комбинированных операций с лимфодиссекцией зон регионарного метастазирования D2–D3, позволили значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Однако анализ клинического материала показывает, что остается достаточно большая группа пациентов, у которых, несмотря на полное удаление первичной опухоли и зон регионарного метастазирования, даже при отсутствии широкого лимфогенного метастазирования, отмечается ранний рецидив заболевания с быстрым фатальным исходом. В большинстве наблюдений основной причиной прогрессирования является **внутрибрюшной рецидив** с развитием канцероматоза брюшины, что обуславливает крайне неблагоприятный прогноз дальнейшего течения заболевания.

Исследования интраоперационных смывов с брюшины свидетельствуют, что при поражении субсерозного слоя желудочной стенки частота обнаружения опухолевых клеток составляет, по материалам J.R. Siewert [43], около 10%, тогда как при прорастании серозной оболочки она экспоненциально возрастает до 43% [25] и даже до 64% [3]. Эта закономерность обусловлена тем, что **инвазия серозной оболочки** является **самостоятельным неблагоприятным фактором прогноза**, определяющим возможность диссеминации опухолевых клеток по брюшине с ранним интраперитонеальным рецидивом, а **наличие опухолевых клеток** является признаком распространенности заболевания и определяет **паллиативный характер лечения** [5, 8, 10, 25, 35, 36, 38]. При этом наиболее часто свободные клетки обнаруживаются в брюшной полости при низко- и недифференцированных формах опухоли, а частота внутрибрюшного рецидива в этой группе пациентов составляет от 52,1% [26] до 64,5% [40]. По данным Н. Katai и соавт. [26], отмечена достоверная разница частоты развития внутрибрюшного рецидива при выходе опухолевого процесса на серозную оболочку желудка (49,5%) в сравнении с прорастанием лишь до субсерозного слоя (19,9%) ($p < 0,05$). Различия частоты развития внутрибрюшного рецидива при различных морфологических формах рака желудка позволили К. Nakamura [39] гистогенетически разделить опухоли на дифференцированные и недифференцированные и отметить, что первый тип наиболее часто рецидивирует в виде отдаленных метастазов, тогда как второй в виде канцероматоза брюшины.

На момент хирургического вмешательства, даже выполняемого «радикально», именно свободные опухолевые клетки, отшнуровавшиеся от пораженной серозы желудка как до, так и, особенно, во время операции, являются источником развития внутрибрюшного рецидива [28]. По данным Y. Litsuka и соавт. [30], свободные опухолевые клетки, полученные путем перитонеального лаважа во время операции по поводу распространенного рака желудка, имеют высокую тропность к захвату ^3H -тимидина, что подтверждает высокую пролиферативную активность с возможностью раннего рецидива. Причем именно низкодифференцированные формы опухоли характеризуются возможностью возникновения рецидива из единичных жизнеспособных опухолевых клеток. По мнению авторов, это во многом обусловлено потерей опухолевыми клетками белков межклеточной адгезии (ICAM). Это качество делает возможным отшнуровывание единичных клеток с поверхности желудка, особенно при большой площади поражения серозной оболочки.

Несколько авторов на основании серии исследований с проведением многофакторного анализа показали, что глубина поражения желудочной стенки с широким вовлечением серозной оболочки является независимым отрицательным фактором прогноза, определяющим высокую вероятность развития раннего внутрибрюшного рецидива заболевания, как самостоятельного пути прогрессирования опухоли [10, 41]. Особенно неблагоприятным прогнозом характеризуются низкодифференцированные формы опухоли с колонообразным (column-type) или горообразным

(mountain-type) типом прорастания желудочной стенки и площадью поражения серозной оболочки более 8 см² [18, 19].

По данным М. Iseguchi и соавт. [23], в смывах с брюшины у больных с площадью поражения серозной оболочки менее 10 см² свободные раковые клетки обнаруживаются в 17,3% случаев, тогда как при поражении более 20 см² они обнаруживаются в 68,5% случаев. Автор полагает, что при площади поражения серозной оболочки более 10 см², свободные раковые клетки в брюшной полости реально имеют место в большем проценте случаев, даже если их не удалось выявить в смывах. При отсутствии опухолевых клеток в смывах с брюшины 5-летняя выживаемость в группе пациентов Т3-4 после выполнения радикальной операции составила, по данным М. Hiratsuka [21], 33,8%, тогда как при наличии опухолевых клеток лишь 8,3%.

Другую, крайне неблагоприятную в прогностическом отношении группу представляют пациенты с выявленными при предоперационной лапароскопии или при лапаротомии опухолевыми отсевами на брюшине. Даже при локализованном характере поражения брюшины с возможностью хирургического удаления всех отсевов «на глаз», операции носят сугубо паллиативный характер, и ни один из пациентов не переживает 2-летнего периода наблюдения [33]. Причем при выполнении паллиативной операции с оставлением макроскопических отсевов на брюшине (резидуальная опухоль R2) ни один из пациентов не пережил 1 год [14].

Таким образом, учитывая, что абсолютное большинство пациентов поступают на хирургическое лечение в распространенной стадии заболевания [22], отдаленный прогноз, в плане развития раннего внутрибрюшного рецидива, неблагоприятный. И, если в первой группе, при выходе процесса на серозную оболочку желудка, даже при наличии опухолевых клеток в смывах с брюшины, расширенно-комбинированные операции способны, в некоторой степени, улучшить отдаленные результаты лечения, то вторая группа, с наличием макроскопических отсевов на брюшине, является в тактическом отношении дилеммой – выполнить паллиативное вмешательство с последующей химиотерапией или сразу направить пациента на паллиативное лечение.

Следует сделать ремарку, что все попытки улучшения отдаленных результатов лечения больных распространенным раком желудка с применением адьювантной химиотерапии не принесли ожидаемых результатов. Мета-анализ опубликованных рандомизированных исследований адьювантной ПХТ резектабельного рака желудка не продемонстрировал преимуществ перед чисто хирургическим лечением [20, 37].

Актуальность темы

Анализ литературы последних лет свидетельствует, что наиболее перспективным методом комбинированного лечения рака желудка, в плане профилактики и лечения диссеминации процесса по брюшине, является ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (ГИИХ).

Впервые эффективность применения интраперитонеальной гипертермии с препаратами платины при

диссеминации опухолевого процесса по брюшине *in vivo* была представлена М. Shiu и J. Fortner [42]. Впоследствии та же методика была исследована и описана на биологической модели с детальным исследованием фармакокинетики вводимого препарата платины [32].

В клинической практике методика интраперитонеальной гипертермии без введения химиопрепарата была применена J. Chen и соавт. [4, 6]. Авторы показали, сначала *in vitro*, а затем *in vivo*, что инстиляция в брюшную полость подогретого до 43°–45°С раствора инактивирует и разрушает опухолевые клетки и, тем самым, улучшает отдаленные результаты. При применении данной методики у больных резектабельным раком желудка 2-летняя выживаемость составила 54,4%, тогда как в контрольной группе лишь 31,3%.

Последующие исследования и клиническое применение методики интраперитонеальной гипертермии с химиотерапией показали, что оба компонента являются синергистами, потенцируя повреждающий эффект друг друга на опухолевые клетки.

Интраперитонеальный путь введения обеспечивает высокую концентрацию химиопрепарата в брюшной полости. Причем интраоперационное введение позволяет под визуальным контролем распределять химиопрепарат по брюшной полости.

Другим преимуществом является возможность хирургического удаления всех макроскопических проявлений заболевания. Это означает, что после выполнения хирургического этапа, основной целью является воздействие химиопрепарата на микроскопические проявления заболевания, что вполне адекватно, так как в условиях гипертермии глубина проникновения химиопрепарата превышает 2 мм.

По данным мета-анализа, опубликованного в материалах IV Международного конгресса по раку желудка [2], пять из восьми проспективных рандомизированных исследований с периперитонеальной интраперитонеальной химиотерапией при раке желудка с прорастанием серозной оболочки без метастазов по брюшине (включая SY-) показали улучшение общей выживаемости по сравнению с контрольной группой (гастрэктомия без интраперитонеальной химиотерапии) ($p=0,01$) [13, 29], $p=0,02$ [16]; $p=0,0278$ [52]; $p=0,0362$ [12]).

В шести исследованиях химиотерапия проводилась интраоперационно. Мета-анализ результатов этих исследований показал, что гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия более чем в 2 раза увеличивает 5-летнюю выживаемость, а пациенты с резектабельным раком желудка III стадии имеют в 4,875 раз больше шансов пережить 5 лет, чем пациенты с той же распространенностью заболевания после хирургического лечения [23, 48, 50]. Причем в двух исследованиях с проведением гипертермической интраперитонеальной химиотерапии отмечено статистически достоверное снижение частоты внутрибрюшного рецидива и улучшение общей выживаемости ($p=0,0854$ [16]; $p<0,0001$ [12]).

По данным J.Y. Kim и соавт. [27], при выполнении расширенных операций с проведением ГИИХ изменяются частота и характер рецидива заболевания. Так, при выполнении стандартных операций с перигастральной лимфодиссекцией D1 (первая группа) частота внутри-

брюшного рецидива составила 33,3%, тогда как при выполнении расширенной лимфодиссекции D2 (вторая группа) она увеличилась до 46,7%, что авторы связывают с массивным пересечением заинтересованных лимфатических протоков и интраперитонеальной опухолевой диссеминацией. Наименьшая частота внутрибрюшного рецидива отмечена в группе пациентов с **расширенной лимфодиссекцией D2 и ГИИХ (D2+IHCSP) – 0%**. Наилучшие результаты 3- и 5-летней выживаемости также отмечены в третьей группе – 87,0 и 49,9% соответственно, тогда как в первой группе они составили 35,0 и 30,0%, а во второй группе 50,0 и 46,4%. Авторы делают вывод, что ГИИХ является безопасной методикой, позволяющей значительно уменьшить частоту внутрибрюшного рецидива и значительно улучшить отдаленные результаты лечения, особенно в сочетании с расширенной лимфодиссекцией.

Наиболее сложную группу, с точки зрения выбора тактики лечения, составляют пациенты, у которых при обследовании или после лапаротомии выявляются опухолевые отсевы на брюшине. К сожалению, этот контингент составляет до 15–20% пациентов, поступающих на хирургическое лечение [42]. Наиболее часто это больные с низко- и недифференцированными опухолями, локализующимися в антральном отделе и теле желудка. Именно в этой группе пациентов тактика лечения на сегодняшний день не определена – паллиативное хирургическое лечение или консервативная терапия?

Рациональной мотивацией для выполнения паллиативных операций могут быть следующие положения:

- Профилактика возможности развития ранних фатальных осложнений течения основного заболевания (кровотечение, перфорация), которые возникнут раньше развития кишечной непроходимости, обусловленной канцероматозом брюшины.

- Выполнение максимально возможной циторедукции позволит значительно уменьшить массив опухоли, что теоретически улучшит результаты проведения химиотерапии.

Анализ литературы последних лет и материалы IV Международного конгресса по раку желудка (New-York, USA, 2001) позволяют с высокой степенью достоверности отметить обоснованность выполнения паллиативных вмешательств вплоть до гастрэктомии при интраперитонеальном диссеминированном раке желудка [7, 8, 17, 22, 34].

Причем даже при интраперитонеальной диссеминации процесса некоторые авторы считают обоснованным не только удаление первичной опухоли, но и зон регионарного лимфогенного метастазирования, а также визуально определяемых опухолевых отсеков на брюшине [49]. С этой целью Р.Н. Sugarbaker и соавт. [46–48] разработали операцию субтотальной перитонэктомии. По мнению авторов, выполнение этой крайне тяжелой комбинированной операции позволит значительно уменьшить, а у некоторых пациентов полностью удалить все визуально определяемые опухолевые узлы на париетальной и висцеральной брюшине. Выполнение максимальной циторедукции позволяет наиболее оптимально провести **гипертермическую интраоперационную интраперитонеальную хи-**

миотерапию с последующим проведением адьювантной полихимиотерапии (периоперационная химиотерапия). По данным Р.Н. Sugarbaker [48], при интраперитонеальном диссеминированном раке желудка после выполнения полной циторедукции с ГИИХ медиана выживаемости составляет 12 мес., а общая 5-летняя выживаемость – 20%.

Сходная методика субтотальной перитонэктомии также разработана в Японии в Университете Kanazawa [51]. По данным авторов, при сочетанном применении субтотальной перитонэктомии и ГИИХ с последующим выполнением операции second-look у 50% пациентов отмечалась частичная или полная регрессия опухоли.

По мнению авторов, показаниями к выполнению субтотальной перитонэктомии являются [45]:

- соматически сохраненные больные до 65 лет;
- резектабельная первичная опухоль;
- отсутствие гематогенных метастазов;
- возможность выполнения полной циторедукции (CC0);
- ограниченный характер поражения брыжейки и самой тонкой кишки.

Причем, если при локализованном характере поражения возможно выполнение ограниченных резекций, то при множественных отсевах показано выполнение субтотальной париетальной и висцеральной перитонэктомии [45]. Однако статистически достоверное улучшение результатов лечения и качество жизни было отмечено лишь у пациентов с ограниченным характером опухолевых отсеков с выполнением полной циторедукции (CC 0) в сочетании с интраперитонеальной гипертермической химиотерапией.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Основными концептуальными особенностями ГИИХ является изменение *пути введения* и *времени введения химиопрепарата*.

Основным определяющим моментом высокой эффективности интраперитонеального введения химиопрепаратов с высокой молекулярной массой является длительное нахождение препарата в полости брюшины. Эта особенность определяет наличие интегральной зависимости «доза – концентрация» для некоторых высокомолекулярных препаратов, например цисплатины (CDDP) или митомицина С [24, 27]. Следствием этого является значительная концентрация химиопрепарата в полости (значительно выше, чем при внутривенном введении) на протяжении всего времени проведения терапии.

Основные положения, способствующие развитию интраперитонеального рецидива заболевания после выполнения хирургических вмешательств, сформулированы Р.Н. Sugarbaker в гипотезе «ловушек опухолевых клеток» («tumor cell entrapment»). Согласно этой гипотезе предрасполагающими механизмами интраперитонеального канцерогенеза является совокупность следующих факторов:

- *Свободные интраперитонеальные опухолевые эмболы, как результат прорастания серозной оболочки с отшнуровыванием в свободную брюшиную полость.*
- *Распространение опухолевых клеток из пересеченных во время лимфодиссекции лимфатических сосудов.*

- Диссеминация опухолевых клеток в результате травмы во время мобилизации желудка.

- Захват опухолевых клеток в свертки фибрина и сгустки крови («межуточный матрикс»), остающийся после расширенных операций, особенно в зонах десерозированной поверхности.

- Стимулирование опухолевого роста за счет цитокинов и молекул межклеточного взаимодействия, участвующих в процессах репарации после расширенных вмешательств.

Таким образом, основным стратегическим направлением воздействия ГИИХ является прерывание путей распространения и стимуляции опухолевых клеток в группах высокого риска развития внутрибрюшного рецидива, а также у пациентов с наличием распространенного поражения брюшины.

Терапия начинается после радикального удаления первичной опухоли и зон регионарного метастазирования или выполнения максимально возможной циторедукции.

Основные преимущества использования гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии

- Выполнение интраоперационного лаважа способствует механическому удалению свободных опухолевых клеток, свертков фибрина и сгустков крови из брюшной полости.

- Гипертермия способствует пенетрации химиопрепаратов вглубь тканей.

- Гипертермия потенцирует цитотоксический эффект химиопрепаратов.

- Гипертермия обладает собственным противоопухолевым эффектом.

- Интраоперационное введение способствует равномерному распределению химиопрепарата по всем отделам брюшины.

- Отсутствие побочных эффектов благодаря обшей анестезии.

- Снижение общей токсичности благодаря фиксированному уровню резорбции химиопрепаратов в системную циркуляцию.

- Контроль проведения терапии благодаря мониторингу всех параметров жизнедеятельности.

Гипертермия является ключевым фактором интенсификации терапии в сочетании с применением тропных химиопрепаратов. Такое сочетание имеет несколько преимуществ. Во-первых, гипертермия сама характеризуется значительным цитотоксическим действием на опухолевые клетки, больше чем на нормальные ткани (см. выше). Причем гипертермия тем эффективнее, чем менее васкуляризирована опухоль.

Во-вторых, гипертермия способствует повышению пенетрации химиопрепаратов в ткани. Причем повышение пенетрации химиопрепарата возрастает по мере снижения интерстициального давления в ткани опухоли.

В-третьих, гипертермия способствует повышению цитотоксичности химиопрепаратов. Этот наиболее важный эффект определяется несколькими кофакторами:

- активизацией процесса перекисного окисления мембран опухолевых клеток с повышением их проницаемости [15];

- нарушением процесса репарации ДНК опухолевых клеток, вследствие термической инактивации ферментов с летальным повреждением клеток [53];

- нарушением микроциркуляции в опухолевых отсесах [9, 11].

Одним из немаловажных факторов является механическое удаление свободных опухолевых клеток и факторов репарации из брюшной полости. Это снижает стимулирующий эффект цитокинов на жизнеспособные опухолевые клетки. Отрицательной стороной этого является снижение местного иммунитета с возможностью развития воспалительного и инфекционного процесса в послеоперационном периоде [31].

Показания для проведения гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии

Основными показаниями для выполнения ГИИХ является профилактика развития раннего интраперитонеального рецидива после радикальных операций в группе повышенного риска или лечение интраперитонеально диссеминированного рака в случае резектабельности первичного процесса с возможным выполнением максимальной циторедукции. Причем в первой группе, в случае радикального удаления «на глаз» первичного очага и зон регионарного метастазирования, но при выявлении опухолевых клеток в смывах с брюшины, выполнение ГИИХ следует рассматривать как единственно оправданную комбинированную терапию, способную улучшить отдаленные результаты лечения.

В случае распространенного заболевания определяющим для проведения ГИИХ являются следующие факторы:

- возможность выполнения полной циторедуктивной операции с удалением всех визуально определяемых опухолевых очагов,

- в случае **низкозлокачественных высокодифференцированных опухолей** определяющим является возможность максимальной циторедукции с последующим проведением ГИИХ;

- в случае **высокозлокачественных низкодифференцированных инвазивных опухолей** определяющим для выполнения ГИИХ является **перитонеальный опухолевый индекс (ПОИ)** (Peritoneal Cancer Index), предложенный Р.Н. Sugarbaker (1998). ПОИ является производным размеров опухолевых узлов и распространенности по зонам брюшной полости и определяет возможность проведения ГИИХ.

Методика проведения гипертермической интраоперационной интраперитонеальной гипертермии (ГИИХ)

За основу при проведении ГИИХ взята модель, разработанная в Вашингтонском университете (Вашингтонский противораковый институт) под руководством Р. Sugarbaker – методика «Coliseum».

Обязательным компонентом проведения ГИИХ является быстрый лаваж брюшной полости после выполнения всех хирургических этапов вмешательства. Целью данной манипуляции является максимальное удаление всех сгустков крови и свертков фибрина из брюшной

полости до начала гипертермической перфузии.

После окончания лаважа в брюшную полость вводится катетер Tenckhoff и 3–4 дренажа для оттока жидкости. Катетер устанавливается в зоне резецированной опухоли с целью повышения непосредственного воздействия химиопрепарата на зону наиболее вероятного возникновения рецидива заболевания. Дренажи и катетер герметизируются кисетными швами.

Передняя брюшная стенка растягивается с формированием резервуара. На коже передней брюшной стенки фиксируется полиэтиленовая изоляция с целью предотвращения испарения химиопрепаратов из брюшной полости во время процедуры. В центре изоляции делается разрез для введения руки хирурга в полость. Это позволяет равномерно распределять раствор в брюшной полости в процессе проведения процедуры.

Гипертермический раствор подается в брюшную полость через катетер Tenckhoff, а эвакуируется через дренажные трубки. Термостат регулирует температуру инфузируемого раствора при температуре 44–46°C, для поддержания температуры внутрибрюшного раствора на уровне 42–43°C. В брюшную полость под полиэтиленовую пленку вводится отсос для эвакуации пара с поверхности раствора.

Функциональная схема комплекса представлена на рисунке.

В связи с отсутствием серийно выпускаемой специальной аппаратуры, для выполнения ГИИХ, в Российском онкологическом научном центре разработан специализированный аппаратный комплекс. Комплекс выполнен на основе серийного оборудования для искусственного кровообращения и искусственной вентиляции легких.

В процессе проведения ГИИХ хирург периодически вводит руку в брюшной резервуар, что позволяет проводить визуальный и пальпаторный контроль распространения раствора в брюшной полости.

Перфузия проводится в течение одного часа. После проведения перфузии брюшная полость ушивается послойно наглухо с оставлением дренажей. Вся процедура выполняется в условиях общей комбинированной анестезии.

ВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СХЕМА ПРОВЕДЕНИЯ ГИИХ

Интраоперационная, так же как и послеоперационная интраперитонеальная химиотерапия, направлена на консолидацию эффекта хирургического лечения с преимущественным воздействием на микроскопические очаги опухоли в брюшной полости. Для достижения этой цели обязательным условием является воздействие цитотоксических агентов (химиопрепараты) на все отделы брюшины.

Время воздействия химиопрепаратов и механизм их действия должны определяться свойствами самого действующего агента. Учитывая короткий период воздействия, необходимо использование цикло-неспецифических цитотоксических агентов. В настоящее время, учитывая довольно жесткие требования к устойчивости препарата при повышенной температуре, а также механизм действия, основными агентами для проведения ГИИХ являются:

- цисплатина (CDDP),
- митомицин С (Mitomycin C).

Причем побочные эффекты от проведения достаточно длительной перфузии гипертермического раствора

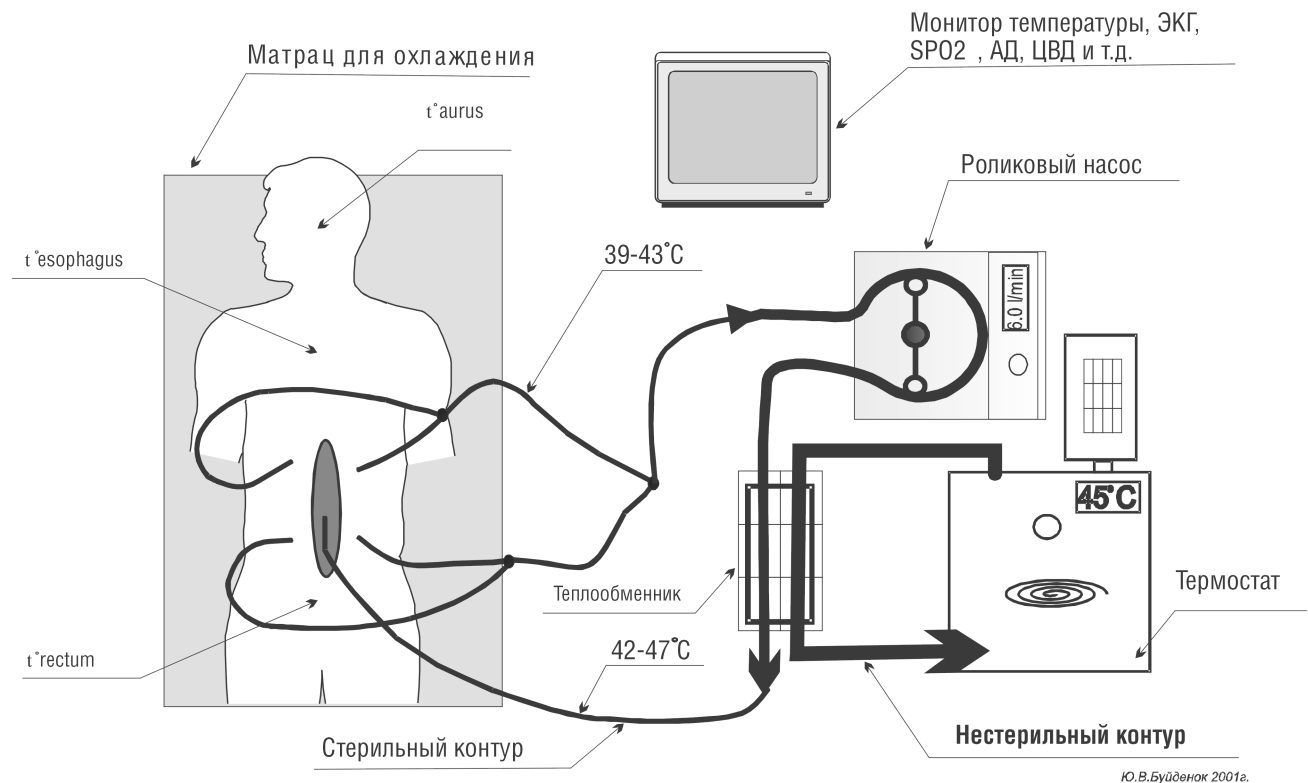


Схема интраоперационной полостной гипертермии.

с препаратами, характеризующимися нефротоксичностью, могут быть компенсированы за счет проведения процедуры в условиях общей анестезии с проведением достаточного (форсированного) диуреза.

РАСТВОР ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ГИИХ

Одним из основных преимуществ интраперитонеального пути введения является более высокая локальная концентрация химиопрепаратов в брюшной полости, в непосредственном контакте с опухолевыми клетками, со снижением системной токсичности. Это преимущество также может быть потенцировано за счет более длительного нахождения химиопрепарата в растворе со снижением его адсорбции в системный кровоток. Это положение может быть реализовано преимущественно за счет использования коллоидных растворов-носителей, характеризующихся большей молекулярной массой.

Результаты, полученные в совместном исследовании американских и немецких исследователей [44], показали, что использование гиперосмолярных растворов натрия хлорида (3%) либо растворов высокомолекулярных препаратов (6% раствор гидрокси-крахмала) позволяет более длительное время поддерживать концентрацию химиопрепарата в растворе с более низкой системной биодоступностью, т.е. тем самым снизить клиренс препарата. Это свойство молекулярного носителя авторы предлагают использовать при приготовлении растворов для ГИИХ.

Следует отметить, что в настоящее время в качестве носителей используются стандартные растворы натрия хлорида (0,9%) либо 1,5% растворы декстрана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время американские и японские онкологи проводят совместный многоцентровый протокол по применению **гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии** в

клинической практике. Основной целью исследования является отработка показаний и стандартизация методик выполнения этой процедуры с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения местнораспространенного и диссеминированного рака желудка.

Большой опыт, накопленный при лечении рака желудка, позволяет отметить, что глубина инвазии стенки органа, особенно прорастание серозной оболочки с вовлечением окружающих структур, определяют возможность широкого раннего распространения опухолевых клеток по брюшине. При индукции механизма интраперитонеальной диссеминации хирургическое лечение, даже в расширенном и расширенно-комбинированном вариантах, теряет свое основное предназначение – выполнение радикальной операции, несмотря на возможность удаления всех визуально определяемых очагов. Таким образом, учитывая распространенное заболевание у абсолютного большинства пациентов, хирургическое лечение, даже расцениваемое как радикальное, подчас носит сугубо паллиативный характер. Совокупность этих данных позволяет понять, насколько актуальной является разработка эффективной методики комбинированной терапии местнораспространенного и диссеминированного рака желудка. На сегодняшний день сочетанное применение гипертермии и химиотерапии позволяет без ухудшения *непосредственных* улучшить *отдаленные результаты лечения*. Опыт, накопленный в различных онкологических клиниках, позволяет рассматривать комбинацию расширенных операций с последующей гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией как одно из наиболее перспективных направлений лечения местнораспространенных и диссеминированных опухолей брюшной полости, в частности рака желудка, и рекомендовать его для разработки и внедрения в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка//Современная онкология. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 4 – 12.
2. Alfieri S., Caprino P., Doglietto G.B. Intraoperative Perioperative Chemotherapy for Gastric Cancer. 4th International Gastric Cancer Congress, New-York, USA, 2001. – Monduzzi Editore, 2001.
3. Bozetti F., Bonfanti G., Morabito A. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after the curative resection// Surg. Gynecol. Obstet. – 1986. – Vol. 162. – P. 229 – 234.
4. Chen J., Liu Q. Identification and classification of Serosal Invasion, as it Relates to Cancer Cell Saheddings and Surgical Treatment in Gastric Cancer// Semin. Surg. Oncol. – 1994. – Vol. 10. – P. 107 – 110.
5. Chen J., Liu Q.//Semin. Surg. Oncol. – 1994. – Vol.10, N2. – P.107 – 110.
6. Chen J., Zhang Z., Guong W. The killing effect of hypo-osmolar solution and hyperthermia on gastric cancer cells MGC-803// Chin. J. Oncol. – 1991. – Vol. 13. – P. 97 – 99.
7. Cho S. J., Lee H.K., Kim Y.H. et al. Survival analysis of the palliatively resected gastric carcinoma. In proceeding of the 4th International Gastric Cancer Congress, – New-York, USA, – 2001. – Abst. 289.
8. Doglietto G.B., Pacelli F., Caprino P. et al. Surgery: independent prognostic factor in curable and far advanced gastric cancer// World J. Surg. – 2000. – Vol. 24. (4). – P. 459 – 463.
9. Dudar T.E., Jain R.K. Differential response of normal and tumour microcirculation to hyperthermia// Cancer Res. – 1984. – Vol. 44. – P. 605-612.
10. Furukawa H., Hiratsuka M., Iwanaga T.//Brit. J. Surg. – 1988. – Vol.75, N2. – P.116–121.
11. Fujimoto S., Kobayashi K., Takahashi M. et al. Effects on tumour microcirculation in mice of misonidazole and tumour necrosis factor plus hyperthermia// Brit. J. Cancer. – 1992. – Vol. 65. – P. 33-36.
12. Fujimoto S., Takahashi M., Mutou T. et al. Successful intraoperative hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative

peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma// *Cancer (Philad.)*. – 1999. – Vol. 85. – P. 529 – 534.

13. Fujimura T., Yonemura Y., Muraoka K. et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of the peritoneal recurrence of gastric cancer: randomised controlled study// *World. J. Surg.* – 1994. – Vol. 18. – P.150 – 155.

14. Fujimura T., Yonemura Y., Nakagawara H. et al. Subtotal peritonectomy with chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in gastric cancer. " In proceeding of 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, Germany, 1997. – Monduzzi Editore, – 1997. – Vol. 2. – P. 1365 – 1369.

15. Hahn G.M., Strande D.P. Cytotoxic effects of hyperthermia and adriamycin on Chinese hamster cells// *J. Natl. Cancer Inst.* – 1976. – Vol. 57. – P.1063 – 1067.

16. Hamazoe R., Maeta M., Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer// *Cancer (Philad.)*. – 1994. – Vol. 73. – P. 2048 – 2052.

17. Hagiwara A., Sawai K., Sakakura C. et al. Complete omentectomy and extensive lymphadenectomy with gastrectomy improves the survival of gastric cancer patients with metastasis in the adjacent peritoneum// *Hepatogastroenterology*. – 1998. – Vol. 45. – P. 1922 – 1929.

18. Haraguchi M., Watanabe A., Kakeji Y. et al. Prognostic significance of serosal invasion in carcinoma of the stomach// *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1996. – Vol. 172. – P. 29 – 32.

19. Haraguchi M., Yamamoto M., Saito A., Kakeji Y. et al. Prognostic Value of Depth and pattern of Stomach Wall Invasion in patients with an Advanced Gastric Cancer// *Semin. Surg. Oncol.* – 1994. – Vol. 10. – P.125 – 129.

20. Hermans J., Bonenkamp J.J., Boon M.C. et al. Adjuvant chemotherapy after curative resections for gastric cancer: Meta-analysis of randomised trials// *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 1441 – 1447.

21. Hiratsuka M., Furukawa H., Iwanaga T. et al. Intraperitoneal high-dose chemotherapy with mitomycin C in patients with positive peritoneal lavage cytology. " In proceeding of 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, Germany, 1997. – Monduzzi Editore, – 1997. – Vol. 2. P. 1349 – 1352.

22. Ng E.K.W., Chan A.C.W., Chu W. et al. Should palliative gastrectomy be performed for patients with peritoneal metastasis from an asymptomatic gastric cancer? In proceeding of the 4th International Gastric Cancer Congress, – New-York, USA, 2001. – Abst. 292.

23. Ikeguchi M., Kondou O., Oka A. et al. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion// *Europ J. Surg.* – 1995. – Vol. 161. – P. 581-586.

24. Jacquet P., Vidal-Jove J., Zhu B., Sugarbaker P.H. Peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy: Natural history and new prospects for management// *Acta Belgica Chirurgica*. – 1994. – Vol. 94. – P. 191 – 197.

25. Kaibara N., Iitsuka Y., Kimura A. et al. Relationship between area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric cancer// *Cancer (Philad.)*. – 1989. – Vol. 60. – P. 136–139.

26. Katai H., Maruyama K., Sasako M. et al. Mode of recurrence after Gastric Cancer Surgery// *Digestive Surgery*. – 1994. – Vol. 11. – P. 99 – 103.

27. Kim J.Y., Rhew C.H., Kim K.S., Jeong J.H. Controlled clinical trial for the gastric carcinoma patients underwent surgery plus IHCP. " In proceeding of the 3rd International Gastric Cancer Congress, – Seoul, Korea, 1999, – P. 106.

28. Kiyasu Y., Kaneshima S., Koga S. Morphogenesis of peritoneal metastasis in human gastric cancer// *Cancer Res.* – 1981. – Vol. 41. – P. 1236-1239.

29. Koga S., Hamazoe R., Maeta M. et al. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C.// *Cancer (Philad.)*. – 1998. – Vol. 61. – P. 232 – 237.

30. Iitsuka Y., Kakeshima S., Tanida O. Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer// *Cancer (Philad.)*. – 1979. – Vol. 44. – P.1476 – 1480.

31. Loggie B.W., Fleming R.A. Complications of heated intraperitoneal chemotherapy and strategies for prevention. In *Peritoneal canceromatosis: principles of management*. By P.H.Sugarbaker (eds.). – NY: Kluwer Academic Publishers, 1996.

32. Los G., Sminia P., Wondergem J. Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats// *Europ. J. Cancer*. – 1991. – Vol. 27. P. 472 – 477.

33. Maehara Y., Moriguchi S., Kakeji Y., Sugimachi K. Patient risk factors and gastric carcinoma with synchronous peritoneal dissemination or liver metastasis// *Surg.* – 1991. – Vol. 110. – P. 820 – 823.

34. Malheiros C.A., Salgueiro L.T., Ilias E.J. et al. Palliative gastrectomy: is it worth it? In proceeding of the 4th International Gastric Cancer Congress, – New-York, USA, 2001. – Abst. 291.

35. Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T., Okajima K. Effectiveness of systemic lymph node dissection in gastric cancer surgery // Nishi M., Ichikawa H. Et al. (eds). *Gastric Cancer*. – Tokyo: Springer, 1993. – P 293 – 305.

36. Matsusaka T., Mitsudomi T., Wakasugi K. et al.//*Gann-No-Rinsho*. – 1991. – Vol.34, N14. – P. 1943 – 1950.

37. Mari E., Floriani I., Tinnazi A. et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resections for gastric cancer: A meta-analysis of published randomised trials// *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 837 – 843.

38. Moriguchi S., Maehara Y., Korenaga D., Sugimachi K. Risk factor which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer// *Surgical Oncology*. – 1992. – Vol. 1. – P. 341-346.

39. Nakamura K. Histogenesis of gastric carcinoma and its clinicopathological significance// Nishi M., Ichikawa H. Et al. (eds). *Gastric Cancer*. Tokyo: Springer, 1993. – P 112 – 132.

40. Ohno S., Maehara Y., Ohiwa H., et al. Peritoneal dissemination after a curative gastrectomy in patients with undifferentiated adenocarcinoma of the stomach// *Semin. Surg. Oncol.* – 1994. – Vol. 10 – P. 117 – 120.

41. Okada M., Kojima S., Murakami M. Human Gastric Carcinoma: Prognosis in relation to macroscopic and microscopic features of the primary tumour// *J. Natl. Cancer Inst.* – 1983. – Vol. 71. – P. 275 – 279.

42. Shiu M.H., Fortner J.G. Treatment of implanted peritoneal canceromatosis in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug// *Cancer Res.* – 1980. – Vol. 44. – P. 4081 – 4084.

43. Siewert J.R., *Treatment strategy of locally advanced gastric cancer. Plenary lecture in the scientific program of the 3rd International Gastric Cancer Congress.* - Seoul, Korea, 1999.
44. Sophie R. Pestieau M.D., Jesus Esquivel M.D. et al. *Carrier solutions impact on pharmacokinetics of intraperitoneal chemotherapy.* 3rd International Gastric Cancer Congress, - Seoul, Korea, 1999. - P. 2-012.
45. Sugarbaker P.H. *Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy for resectable gastric cancer// In proceedings of the 4th International Gastric Cancer Congress, New-York, USA - Manduzzi Editore, 2001. - P. 109-117, In proceedings of the 2nd International Gastric Cancer Congress, - Munich, Germany, 1997. - P. 226-232.*
46. Sugarbaker P.H. *Peritonectomy procedures// Ann. Surg. - 1995. - Vol.221. - P. 29-42.*
47. Sugarbaker P.H. *Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery - Michigan: Ludann Company, 1998.*
48. Sugarbaker P.H., Averbach A., Yonemura Y. *Palliation with a glimmer of hope: management of respectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. In the 3rd International Gastric Cancer Congress, - Manduzzi Editore, 1999. - P. 801-805.*
49. Sugarbaker P.H., Yonemura Y. *Clinical pathway for the management of respectable gastric cancer with peritoneal seedings: best palliation with a ray of hope for cure// Oncology. - 2000. - Vol. 58. - P. 96-107.*
50. Yonemura Y., Ninomiya I., Kaji M. et al. *Prophylaxis with intraoperative chemohyperthermia against peritoneal recurrence of serosal invasion-positive gastric cancer// World. Surg. - 1995. - Vol. 19. - P. 450 - 455.*
51. Yonemura Y., Fujimura T., Fushida S. et al. *Techniques of peritonectomy for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. In proceedings of the 2nd International Gastric Cancer Congress, - Munich, Germany, 1997. - P. 226 - 232.*
52. Yu W., Chung H.Y., Averbach A., Sugarbaker P. *Indications for early post-operative intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer// In proceeding of the 3rd International Gastric Cancer Congress, - Seoul, Korea, 1999. - P. 99.*
53. Zaffaroni N., Villa R., Orlandi L. et al. *Effects of hyperthermia on the formation and removal of DNA interstrand cross-links induced by melfalan in primary cultures of human malignant melanoma// Int. J. Hyperthermia, - 1992. - Vol. 8. - P. 341-349.*