

**КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ ЭКСТРЕННОЙ АДЬЮВАНТНОЙ
ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ ПРИ
ОСЛОЖНЕННОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ**

Беляев А.М., Захаренко А.А., Кондрацов С.А., Суров Д.А., Бабков О.В., Усманов Ф.Р.

Клиника неотложной онкологии (руководитель – к.м.н. А.А. Захаренко)

НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3.

Кондрацов Сергей Александрович 8 (911) 233 12 58; e-mail: kondracov@mail.ru

Резюме: В статье представлены результаты клинической апробации адьювантного режима интраоперационной внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии, которая проводилась в условиях экстренной операционной пациентам с осложненными формами рака толстой кишки. Наши исследования показали отсутствие выраженных и/или необратимых изменений со стороны основных жизненно-важных систем органов у пациентов при выполнении оперативных вмешательств с последующим выполнением адьювантной внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии по поводу осложненных форм колоректального рака. Так же доказано положительное влияние адьювантной внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии на отдаленные результаты после выполнения радикальных операций в условиях экстренной операционной пациентам с осложненным раком толстой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, карциноматоз брюшины, адьювантная внутрибрюшинная химиогипертермическая перфузия.

**CLINICAL APPROBATION OF EMERGENCY ADJUVANT HYPERTHERMIC
INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN COMPLICATED COLORECTAL
CANCER**

Belayev A.M., Zakharenko A.A., Kondratsov S.A., Surov D.A., Babkov O.V., Usmanov F.R.

Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

Abstract: The paper presents the results of clinical trials of adjuvant treatment of intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, which was conducted in an emergency operating patients with complicated forms of colon cancer. Our studies showed the absence of express and/or irreversible changes in the basic life-saving organ systems in-patient coefficients

when performing surgery, followed by the implementation of adjuvant intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion on the complicated forms of colorectal cancer.

It is also shown positive effects of adjuvant intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion in long-term results after radical surgery in the operating conditions of emergency patients with complicated colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, peritoneal carcinomatosis, adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Актуальность.

Несмотря на существенный прогресс в клинической онкологии в последние годы, за хирургическим методом сохраняется ведущая роль в лечении больных раком ободочной кишки. В Западной Европе, например, в связи с активным проведением программ скрининга около 75% больных раком ободочной кишки имеют опухоли, которые могут быть удалены хирургически. Однако, как показывают результаты наблюдения, даже в этом случае не менее 50% из них погибают через некоторое время от отдалённых метастазов. Это означает, что к моменту выявления первичной опухоли у многих больных процесс метастазирования раковых клеток начался давно, и уже имеются отдаленные микрометастазы, которые не всегда можно выявить с помощью даже самых современных методов [1].

Высокая вероятность наличия отдаленных метастазов у многих больных с первичным раком ободочной кишки позволяет заключить, что достаточно часто заболевание является уже системным к моменту хирургического лечения. Из этого можно сделать важный практический вывод, что для адекватного лечения этих больных недостаточно выполнения только оперативного вмешательства. Необходимо дополнительное адъювантное лечение [2].

Традиционная и хорошо зарекомендовавшая себя при лечении больных со злокачественными опухолями ряда внутренних органов системная химиотерапия не влияет на развитие карциноматоза брюшной полости. Теоретически локальная химиотерапия имеет преимущество перед системной в достижении высокой внутрибрюшной концентрации препарата, при этом уровень цитостатика в системной циркуляции остается низким, что минимизирует общую токсичность. Внутрибрюшинная химиогипертермическая перфузия позволяет получить значительный цитостатический эффект по отношению к микроскопическим опухолевым агрегатам, расположенным в

брюшной полости и полости таза, поскольку брюшинно-плазматический барьер дает возможность провести терапию высокими дозами химиопрепарата [3,4]. Кроме того, свободные опухолевые клетки, обладая высокой способностью к адгезии, достаточно быстро прикрепляются на поверхности брюшины, поэтому системная химиотерапия не оказывает своевременного цитотоксического действия на развитие карциноматоза брюшной полости. Таким образом, у данных больных необходимо применять методы адьювантной локорегионарной химиотерапии.

Большинство авторов проводят адьювантную интраоперационную внутрибрюшинную химиогипертермическую перфузию в режиме, достаточно «жестком» по температурно-временным параметрам и дозе цитостатиков, что обуславливает большой перечень противопоказаний для ее проведения и предполагает большую вероятность возникновения побочных эффектов в раннем послеоперационном периоде [5,6]. До настоящего времени остается нерешенным вопрос выбора адекватного температурно-временного режима в тех случаях, когда мишенью адьювантного химиогипертермического воздействия являются микроскопические очаги опухолевого роста или свободные опухолевые клетки.

В настоящее время отсутствуют показания для проведения адьювантной интраоперационной внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии при осложненных формах колоректального рака, не разработан адекватный температурно-временной режим и, соответственно, результаты проведения адьювантной интраоперационной внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии носят неоднозначный характер.

Цель и задачи исследования.

Целью исследования является апробация в условиях клиники специально разработанного адьювантного режима внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии у больных с осложненными формами колоректального рака.

Исходя из этой цели, были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Оценить влияние адьювантного режима ИО ВХГП на основные жизненно – важные системы организма (сердечно-сосудистую, дыхательную, пищеварительную, выделительную);
2. Оценить результаты проведенного комплексного лечения в раннем послеоперационном периоде;

3. Оценить отдаленные результаты комплексного лечения осложненных форм рака толстой кишки с применением адьювантной внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии.

Материалы и методы исследования.

В исследовании принял участие 51 человек. Критерием включения в исследование было наличие осложненного колоректального рака, при условии отсутствия отдаленных метастазов и возможности выполнения радикальной операции.

В исследование не были включены пациенты старше 75 лет, пациенты с первично-множественным раком, наличием отдаленных метастазов, распространенным или местным неотграниченным перитонитом, анемией тяжелой степени тяжести, явлениями выраженной почечной и печеночной недостаточности. Всем пациентам были выполнены радикальные экстренные и срочные операции по поводу колоректального рака с различными осложнениями.

Апробация выбранного адьювантного режима ИО ВХГП была проведена на 27 пациентах с осложненным раком толстой кишки II – III стадии, которым в условиях экстренной операционной выполняли радикальное хирургическое лечение. Мужчин было 8 (30%), женщин – 19 (70%). Возраст больных колебался от 38 до 75 лет и в среднем составил $56,5 \pm 2,4$ года.

Больные основной группы были госпитализированы со следующими осложнениями (табл. 1).

Таблица 1

Осложнения колоректального рака у больных основной группы

Вид осложнения	Абсолютное число	%
Острая кишечная непроходимость	19	70
Параканкротный абсцесс	2	7,5
Перфорация опухоли	4	15
Распад опухоли с кровотечением	2	7,5

Всем пациентам основной группы были выполнены радикальные операции, дополненные оментэктомией. Операцию заканчивали проведением адьювантной ИО ВХГП, в предлагаемом температурно-временном режиме. При проведении методики раствор хлорида натрия 0,9 %, содержащий цитостатик, в течение 45 минут перфузировали через брюшную полость со скоростью, позволяющей поддерживать температуру раствора в брюшной полости на уровне 43°C.

Контрольную группу составили 24 пациента с осложненным раком толстой кишки II – III стадии, которым было выполнено радикальное оперативное лечение в экстренном или срочном порядке без проведения ИО ВХГП.

Мужчин было 9 человек (37,5%), женщин – 15 (62,5%) человек. Распределение больных по возрастным категориям соответствовало основной группе и находилось в пределах от 42 до 74 лет, средний возраст составил $58 \pm 2,7$ лет. Локализация опухоли, характер осложнений, а так же объем и характер операций у больных контрольной группы в целом соответствовал показателям основной группы.

Пациенты обеих групп не имели тяжелой сопутствующей терапевтической патологии. Контрольная и основная группы не отличались при распределении больных по возрасту, полу, распространенности заболевания и осложнениям.

Адьювантная ИО ВХГП проводилась больным основной группы сразу после выполнения хирургического этапа, до ушивания брюшной стенки, под наркозом открытым способом.

Во время сеанса химиогипертермической перфузии обеспечивали постоянный температурный мониторинг в брюшной и полости, в подмышечных областях, приводящих и отводящих магистральных и прямой кишке. Пациентам обеих групп в течение всей операции проводили постоянный контроль показателей гемодинамики (ЧСС, ЦВД, АД).

В послеоперационном периоде всем больным выполняли оценку электрической активности желудочно-кишечного тракта методом электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ) при помощи аппарата «Гастроскан - ГЭМ». Исследование миоэлектрической активности ЖКТ выполняли больным обеих групп на 1, 3 и 5 сутки послеоперационного периода. Регистрацию электрической активности проводили утром натощак в течение 40 минут.

Результаты и их обсуждение.

Клиническая апробация разработанного адьювантного режима ИО ВХГП проведена на 27 больных с осложненным раком толстой кишки. Контрольную группу составили 24 пациента осложненным колоректальным раком. Существенных различий в основной и контрольной группах по возрасту, полу, стадии заболевания, локализации опухоли и характеру осложнений не было.

Адьювантная ИО ВХГП выполнялась больным основной группы сразу после выполнения хирургического этапа в операционной под наркозом. В качестве цитостатика использовали цисплатин в дозе 150 мг/м^2 . Температурно-временные параметры ИО ВХГП были одинаковы для всех больных, независимо от их общего статуса, тяжести

сопутствующей патологии, времени проведения основного этапа операции и температуры воздуха в операционной.

Кровопотеря в брюшную полость во время сеанса гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии составила в среднем 105 ± 25 мл. Сравнительно небольшой объем кровопотери можно объяснить незначительным нарушением целостности париетальной брюшины, надежным гемостазом и гемостатическим действием нагретого перфузата.

Осложнения, наличие которых потребовало бы прекратить перфузию не возникали. Меры по искусственному охлаждению тела пациента так же не применялись.

Деятельность сердечно-сосудистой системы при выполнении адьювантной ИО ВХГП оценивали путем постоянного мониторинга артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), центрального венозного давления (ЦВД) и по показаниям – динамики электрокардиограммы (ЭКГ).

Начало процедуры сопровождалось кратковременным повышением артериального давления на 15–20%. К моменту окончания гипертермического воздействия артериальное давление имело место к гипотонии, примерно на 10 – 15% ниже исходных значений. Данная тенденция сохранялась в течение 1 – 2 суток послеоперационного периода, после чего артериальное давление приходило в норму. В специальной медикаментозной коррекции данные отклонения не нуждались.

Динамика ЧСС во время сеанса ВХГП более вариабельна. Начало процедуры сопровождалось учащением пульса на 20 – 30% от исходного уровня. Период тахикардии продолжался до 20 минут, затем пульс становился реже, однако оставался выше исходного в среднем на 5%. Этот эффект объясняется влиянием системной гипертермии.

Значимых изменений ЦВД в период проведения ВХГП не наблюдалось. Данный показатель во многом зависит от исходного состояния пациента, анестезиологического пособия и объема инфузионно – трансфузионной терапии. Химиогипертермическая перфузия на этот показатель не влияла.

По данным ЭКГ, снятым непосредственно перед ИО ВХГП и после ее окончания, существенных изменений выявлено не было. Химиогипертермическая перфузия не вызывала изменений в электрической активности работы сердца.

В табл. 2 приведены основные параметры гемодинамики до и после проведения адьювантной ИО ВХГП. Как видно из представленных данных, перфузия не вносила существенных изменений в эти параметры. Колебания этих показателей, такие как

повышение ЧСС, снижение АД были прямо пропорциональны объему интраоперационной кровопотери и были, как правило, временными, быстро возвращались к исходному состоянию.

Таблица 2

Основные параметры деятельности сердечно-сосудистой системы
при проведении адьювантной ИО ВХГП

Показатель	Перед ВХГП	После ВХГП
АД (мм.рт. ст.)	111,5 \pm 9,8	101,7 \pm 8,6
ЧСС (уд/мин)	89 \pm 8	98 \pm 7
ЦВД (мм.вод. ст.)	95,8 \pm 5,3	93,4 \pm 6,1

С целью сравнительной оценки влияния адьювантной ИО ВХГП на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ нами было произведено исследование миоэлектрической активности различных отделов ЖКТ. Исследования проводили у больных основной и контрольной группы на 1, 3 и 5 сутки послеоперационного периода, за исключением 7 человек (3 (11,1%) пациента из основной группы и 4 (16,6%) пациента из контрольной группы), которым выполнялась назогастроинтестинальная интубация (НГИИ) при опухолях правой половины ободочной кишки с развитием тонкокишечной непроходимости. Во внимание принимались показатели миоэлектрической активности желудка, двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок. Мы исключили из исследования толстую кишку, как орган, непосредственно подвергающийся хирургическому лечению.

На первые сутки после операции миоэлектрическая активность всех отделов ЖКТ значительно снижалась относительно нормы, однако, к пятым суткам послеоперационного периода МЭА исследуемых отделов ЖКТ нормализовалась и приближалась к значениям нормы у пациентов обеих групп.

Несмотря на данные аускультации – появление отчетливых шумов кишечной перистальтики у больных основной группы на 2,25 \pm 0,2 сутки, а у больных контрольной группы на 1,75 \pm 0,4 сутки, отхождение газов и стула происходило приблизительно в одинаковые сроки у пациентов обеих групп. Газы отходили на 2 – 3 сутки, первый стул был на 4 – 5 сутки.

Пациентам с выполненной НГИИ желудочный и кишечный зонды убрали на 4 – 5 сутки послеоперационного периода. Признаков пареза ЖКТ у данной группы больных так же не отмечалось. Таким образом, нарушения миоэлектрической активности кишечника после адьювантной ИО ВХГП имели компенсированный, обратимый характер.

Большой объем оперативного вмешательства на фоне осложненного рака толстой кишки, а следовательно, в большинстве случаев на фоне нарушения водно-электролитного и кислотно-основного гомеостаза предъявляют высокие требования к критериям оценки ОЦК. Наряду с измерением ЦВД постоянный контроль диуреза обеспечивает обратную связь эффективности интенсивной терапии. Всем больным на период комплексного лечения (операция + ИО ВХГП) и первые сутки послеоперационного периода устанавливался мочевого катетер с целью контроля диуреза. Объем инфузионной терапии во время сеанса адъювантной гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии составил 1400 ± 20 мл. Инфузионная терапия с использованием повышенных доз мочегонных средств позволяла снизить нефротоксический эффект цисплатина.

С целью контроля за функцией почек у всех больных помимо клинического исследования мочи, в послеоперационном периоде выполнялась проба Реберга. На фоне адъювантной внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии увеличение инфузионной терапии не приводило к выраженному увеличению суточного диуреза, уменьшался клиренс креатинина. Однако к третьим суткам после операции оба показателя приближались к дооперационным значениям.

Изменения показателей функции почек, таким образом, были не выражены, носили краткосрочный и обратимый характер. В основном они были связаны с исходным незначительным нарушением функции почек и с проводимой инфузионной медикаментозной поддержкой. У 6 (22%) больных основной группы были обнаружены изменения в показателях общего анализа мочи в раннем послеоперационном периоде. Эти изменения проявлялись снижением удельного веса мочи, увеличением содержания белка в моче и появлением единичных цилиндров, эпителия и лейкоцитов. У 3 (11,1%) из этих пациентов имелись проявления ОПН легкой степени, которые проявлялись умеренным снижением диуреза, повышением уровня мочевины и креатинина. Отклонения показателей общего анализа мочи сохранялись до 7 суток и самостоятельно возвращались до нормальных показателей к периоду выписки из стационара. Гидратация организма и поддержание высокого уровня диуреза были эффективными мерами профилактики нефротоксического действия цисплатина, при проведении адъювантной ИО ВХГП.

Таким образом, несмотря на то, что использовался химиопрепарат с описанным нефротоксическим эффектом – цисплатин, проведение ИО ВХГП в предлагаемом температурно-временном режиме практически не влияло на уровень диуреза, концентрационную и выделительную функции почек.

Ранние послеоперационные осложнения (в течение 30 суток после операции) возникли у 7 больных (26,1%) основной группы и у 6 больных (25,1%) контрольной группы (табл. 3).

Таблица 3

Варианты осложнений у больных, основной и контрольной групп в раннем послеоперационном периоде

Вид осложнения	Основная группа		Контрольная группа	
	абс. число	%	абс. число	%
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	-	-	1	4,2
Несостоятельность илеотрансверзоанастомоза	-	-	1	4,2
Нагноение послеоперационной раны	2	7,5	2	8,3
Внутрибрюшное кровотечение	-	-	1	4,2
Перфорация тонкой кишки	1	3,7	-	-
Эвентрация	1	3,7	-	-
Пневмония	1	3,7	1	4,2
Диарея	2	7,5	-	-
ВСЕГО	7	26,1	6	25,1

Специфических осложнений, характерных при использовании цисплатина, – выраженного угнетения гемопоэза, нарушения функции почек выявлено не было.

Незначительное отрицательное влияние адьювантной ИО ВХГП на состояние пациента было обозначено как «побочные эффекты». Они носили временный характер, не оставляли существенных последствий и, как правило, не удлиняли пребывание больного в стационаре. Частота и характер побочных эффектов представлены в табл. 4.

Таблица 4

Побочные эффекты после выполнения адьювантной ИО ВХГП

Побочные эффекты	Абс. число	%
Анемия (эр. $\leq 3,0 \times 10^{12}/L$; Hg ≤ 100 g/L)	12	44,5
Гипопротеинемия (белок плазмы ≤ 50 g/L)	4	14,8
Нарушение функции почек (ОПН легкой степени)	3	11,1
Нарушение функции печени (повышенный уровень АЛТ, АСТ, ЩФ)	2	7,5
Тошнота и рвота в течение 1–2 суток	4	14,8
Парез ЖКТ (более 2 – 3 суток)	1	3,7
Болевой абдоминальный синдром (до 3 суток)	1	3,7

При проведении ВХГП в разработанном температурно – временном режиме не было признаков термического ожога брюшины. Данный факт подтверждается уровнем общего белка в содержимом, отделяющемся по дренажам в послеоперационном периоде. Так при биохимическом анализе данной жидкости на 1 и 3 сутки послеоперационного периода содержание белка в ней не превышает данного показателя в плазме крови. Таким образом, данный факт не подтверждает потерю белка через поверхность брюшины после ВХГП (табл. 5).

Таблица 5

Уровень общего белка в выпоте из брюшной полости и плазме крови у пациентов после адьювантной ИО ВХГП

Время забора материала	Уровень общего белка (g/L)	
	Выпот из брюшной полости	Плазма крови
I сутки	45±3,6	67±8,3
III сутки	43±2,8	62±9,5

В целом, у пациентов основной группы наблюдалось снижение показателей общего белка, которое достигало максимума к 4 – 5 суткам послеоперационного периода (58±12 g/L) и возвращалось к пределам нормы на 9 – 10 сутки. Компенсировали снижение уровня белка плазмы лечебным питанием с высоким содержанием белка, парентеральным введением белковых препаратов, трансфузией препаратов плазмы – по показаниям.

С целью оценки результатов комплексного лечения все пациенты основной и контрольной группы находятся под динамическим наблюдением. Максимальное время наблюдения больных обеих групп составило 18 месяцев. Характер прогрессирования заболевания у пациентов основной и контрольной группы представлен в табл. 6.

Таблица 6

Характеристика прогрессирования заболевания

Локализация очагов прогрессирования	Основная группа (n=27)	Контрольная группа (n=24)			
		Абс. число	%	Абс. число	%
Карциноматоз брюшины	1	3,7	4	16,7	
Местный рецидив	1	3,7	1	4,2	
Метастазы в печень	2	7,4	2	8,3	
Метастазы в забрюшинные	-	-	1	4,2	

лимфатические узлы				
Всего	4	14,8	8	33,4

В основной группе прогрессирование выявлено у 4(14,8%) пациентов. Летальный исход, не связанный с прогрессированием основного заболевания развился у 1 (3,7%) пациента основной группы через 7 месяцев после комплексного лечения от ОНМК по ишемическому типу.

В контрольной группе прогрессирование заболевания выявлено у 8 (33,4%) больных. У 1 (4,2%) пациента контрольной группы развилась тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) через 8 месяцев после выписки из стационара, что привело к смерти пациента.

С использованием методики Каплан-Мейера нами был проведен статистический анализ результатов лечения больных в основной и контрольной группе. Оценивалась выживаемость больных каждой из групп, вероятность их безрецидивной выживаемости и вероятность выживаемости без карциноматоза брюшины. Полученные значения уровней выживаемости в основной и контрольной группах представлены в табл. 7.

Таблица 7

Значение уровня выживаемости больных исследуемых групп

Оцениваемые параметры	Значение уровня выживаемости	
	Основная группа	Контрольная группа
Общая выживаемость	0,925	0,749
Безрецидивная выживаемость	0,851	0,665
Выживаемость без карциноматоза брюшины	0,963	0,832

Для сравнения исследуемых параметров обеих групп было проведено построение логрангового критерия. Значения z для исследуемых параметров представлены в табл. 8.

Таблица 8

Значение числа z в исследуемых группах

Исследуемые параметры	Значение числа z
Общая выживаемость	1,675
Выживаемость без признаков прогрессирования заболевания	2,901*

Выживаемость без признаков карциноматоза брюшины	1,696
--	-------

*p<0,05

Анализируя полученные результаты, очевидно положительное влияние адьювантной внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии на отдаленные результаты после выполнения радикальных операций в условиях экстренной операционной пациентам с осложненным раком толстой кишки. Увеличиваются сроки общей выживаемости в отдаленном периоде. Снижается вероятность прогрессирования заболевания, риск формирования карциноматоза брюшины. Однако, из-за не очень большого срока, прошедшего со времени апробации методики, статистически значимые отличия были получены только при исследовании уровня безрецидивной выживаемости ($p<0,05$).

Выводы.

1. Результаты клинической апробации разработанного режима ИО ВХГП показали отсутствие выраженных и/или необратимых изменений со стороны основных жизненно-важных систем органов у пациентов при выполнении оперативных вмешательств по поводу осложненных форм колоректального рака.

2. Анализ влияния адьювантной ИО ВХГП на отдаленную выживаемость больных и прогрессирование заболевания проведенный при помощи методики Каплан-Мейера показал, что комплексное лечение позволяет увеличить сроки общей выживаемости в отдаленном периоде ($S_{(tb)}=0,925$), снизить вероятность прогрессирования заболевания ($S_{(tm)}=0,851$) и риск формирования карциноматоза брюшины ($S_{(tk)}=0,963$). Однако, вследствие относительного короткого срока, прошедшего со времени апробации методики, статистически значимые отличия были получены только при исследовании уровня безрецидивной выживаемости ($p<0,05$).

Литература.

1. Моисеенко В.М., Орлова Р.В. Адьювантное лечение больных раком ободочной кишки // Практическая онкология. – 2000. – № 1. – С. 19–23.
2. Орлова Р.В., Чубенко В.А. Адьювантная терапия злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. – 2007 – Т. 8, № 3. – С. 127–133.
3. Jacquet P., Zhu B.W., Sugarbaker P.H. et al. Peritoneal carcinomatosis from intraabdominal malignancy: natural history and new prospects for management // Acta. Belg. Chir. – 1994. – Vol. 94. – P. 191–197.
4. Осинский Д.С., Бежар А., Черный В.А. и др. Внутрибрюшинная химиогипертермическая

перфузия и циторедуктивная операция в лечении больных карциноматозом брюшной полости // Онкология. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 55–62.

5. De Roover A., Detroz B., Detry O. et al. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 229–237.
6. Scaringi S., Kianmanesh R., Sabate J.M. et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience // Eur. J. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 34, № 11. – P. 1246–1252.