

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России)
Кафедра онкологии

**Гусейнов К. Д., Берлев И. В., Беляев А. М.,
Урманчеева А. Ф., Бахидзе Е. В., Беспалов В. Г.,
Гафтон Г. И., Сенчик К. Ю., Киреева Г. С., Рогачев М. В.**

**Применение интраперитонеальной гипертермической
химиоперфузии в комбинированном лечении больных
рецидивом рака яичников**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2016

УДК 618.11-006.6:615.28(075.8)
ББК 57.15я7

Гусейнов К. Д., Берлев И. В., Беляев А. М., Урманчеева А. Ф., Бахидзе Е. В., Беспалов В. Г., Гафтон Г. И., Сенчик К. Ю., Киреева Г. С., Рогачев М. В. Применение интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии в комбинированном лечении больных рецидивом рака яичников: учебное пособие. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2016. – 28 с.

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор В. В. Семиглазов, заведующий кафедрой онкологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебное пособие может использоваться как в практическом здравоохранении, в специализированных онкологических стационарах, так и на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся по теме «Химиоперфузия в онкогинекологии». Авторами внедрен в практику оптимальный алгоритм лечебных мероприятий с использованием методов хирургического лечения и одновременным применением цитостатических агентов и возможных схем лекарственного лечения рецидивов рака яичников, разработана рациональная схема проведения интраперитонеальной гипертермической перфузии у больных с рецидивами рака яичников, позволяющая повысить общую выживаемость.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

Издано при поддержке **Фонда профилактики рака**



Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 10 от « 27 » октября 2015 г.
©Гусейнов К. Д. Коллектив авторов, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Стандартные методы лечения рака яичников.....	5
Возможности терапии рецидивов рака яичников.....	7
Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия (ГИИХ).....	8
Основные принципы ГИИХ.....	8
Основные преимущества использования ГИИХ.....	9
Формула метода.....	11
Показания и противопоказания к использованию метода.....	12
Материально-техническое обеспечение метода.....	12
Лекарственные средства.....	12
Изделия медицинского назначения.....	13
Описание метода гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиоперфузии.....	14
Методы исследования перед процедурой.....	15
Хирургический этап.....	15
Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC).....	17
Возможные осложнения ГИИХ (HIPEC)	
и способы их устранения.....	19
Анализ эффективности использования метода ГИИХ (HIPEC) в лечении рецидивов рака яичников.....	20
Список рекомендуемой литературы.....	26

Введение

Ежегодно в мире регистрируется 165 тысяч новых случаев злокачественных новообразований яичников и 101 тысяча смертей от него, в США – 234000 и 13900, в России – 11700 и 7300. Во многих странах эта патология занимает среди злокачественных новообразований 6-е ранговое место.

Злокачественные опухоли яичников встречаются у женщин всех возрастных групп, начиная с младенчества. В России доля рака яичников среди всех злокачественных новообразований колеблется от 3,2 % в группе 70 лет и старше до 7,0 % (в 40-54 года) и 7,4% (в 15-39 лет).

В связи с высокой частотой запущенных случаев результаты, достигнутые в лечении злокачественных новообразований яичника, скромны. Согласно данным популяционных регистров, пятилетняя выживаемость варьирует от 12 до 42 %. За последние 20 лет показатель 5-летней относительной выживаемости больных раком яичника увеличился в США с 37 % до 50 %. При локализованном процессе она составляет 95 %, при распространении опухоли на окружающие ткани или при регионарных метастазах выживаемость снижается до 79 %, а при наличии отдаленных метастазов не превышает 20 %.

После впечатляющего прорыва в лечении рака яичников, связанного с появлением в начале 80-х годов препаратов платины, а затем таксанов, существенных изменений до настоящего времени не произошло.

Клинические исследования последних лет идут по пути изучения модификаций уже известных схем, присоединения третьего компонента к уже известному режиму, изучения различных путей и режимов введения цитостатиков, активного использования хирургии на различных этапах лечения заболевания.

Необходимы исследования и внедрение в практику методов, увеличивающих выживаемость больных при данной онкопатологии.

Стандартные методы лечения рака яичников

Стандартным подходом к лечению рака яичников является хирургическое вмешательство с последующей цикловой полихимиотерапией с адьювантной или лечебной целью. В зависимости от распространенности процесса хирургический этап лечения рака яичников преследует следующие цели:

1. Радикальное удаление опухоли при операбельных процессах и установление во время операции истинной распространенности опухоли, что особенно важно при ранних стадиях. По определению EORTC-GCG, оптимальный объем процедур по интраоперационному стадированию после билатеральной сальпингоовариэктомии, гистерэктомии и оментэктомии включает: ревизию и пальпацию всей поверхности брюшины; биопсию любых очагов, похожих на метастатические; взятие смывов с брюшины для цитологического исследования; слепую биопсию брюшины правого купола диафрагмы, правого и левого латеральных каналов, стенок таза в области расположения яичников и дугласова пространства, биопсию (или удаление) подвздошных и парааортальных лимфатических узлов. Согласно результатам исследований, адекватное интраоперационное стадирование приводит к «повышению» окончательной стадии у 1/3 пациентов. Интраоперационное стадирование, проводимое в полном объеме, является независимым фактором прогноза общей и безрецидивной выживаемости.

2. Максимальное удаление опухолевых масс (циторедукция) при распространении опухоли, не позволяющем провести радикальную операцию. Размеры опухолевых образований после циторедуктивной операции существенно влияют на результаты последующей терапии и прогноз жизни пациенток. Средняя продолжительность жизни больных при максимальном размере остаточных опухолевых образований менее 0,5 см составляет 40 месяцев, при 0,5-2 см и более 2 см – 18 и 6 месяцев соответственно.

Определение оптимальных размеров остаточных опухолей, а следовательно, и понятия оптимальной циторедукции менялись несколько раз за последние 20 лет: от более 2 см до полного отсутствия видимых проявлений.

В последующем времени оптимально выполненной циторедуктивной операцией считалась та, при которой максимальные размеры оставшихся опухолевых образований не превышают 1 см.

Субоптимальной циторедукции соответствовал размер оставшейся опухоли 1-2 см.

При размерах оставшихся опухолевых масс более 2 см объем операции считался неоптимальным.

Следует отметить, что оптимальные циторедукции определенно улучшают выживаемость и требуют как перитонэктомия, так и висцеральных резекций в зависимости от степени перитонеальных метастазов.

Для определения полноты циторедукции была принята оценка, предложенная Р. Н. Sugarbaker и D. Chang (1999):

СС-0 – отсутствие видимых остатков опухоли;

СС-1 – остаточные узлы < 2,5 мм;

СС-2 – остаточные опухолевые узлы > 2,5 мм и < 2,5 см;

СС-3 – остаточная опухоль > 2,5 см.

Оптимальная циторедукция в ведущих клиниках мира колеблется от 23 до 54 %.

При неоптимальной циторедукции рекомендуются повторные хирургические вмешательства после проведения 3-4 курсов химиотерапии. Показано, что увеличение числа курсов предоперационной химиотерапии с 3-4 до 6 не улучшает выживаемость больных, но ухудшает условия выполнения операций за счет усиления тканевого фиброза, индуцированного химиотерапией.

При III-IV стадиях распространенности процесса далеко не всегда возможно выполнение хирургического вмешательства на I этапе лечения. В этих случаях лечение начинают с химиотерапии с обязательным последующим хирургическим вмешательством.

По данным нескольких ретроспективных исследований II фазы, результаты лечения сопоставимы с результатами общепринятой лечебной тактики (операция на I этапе, I линия химиотерапии).

Выбор II линии лечения зависит от времени возникновения рецидива после окончания I линии химиотерапии, режима I линии, общего состояния больной (с учетом тяжести сопутствующих заболеваний).

Интервал времени, исчисляемый с момента окончания I линии химиотерапии до регистрации рецидива заболевания (бесплатиновый интервал, интервал без лечения), при условии регулярного обследования в период ремиссии предопределяет чувствительность к производным платины. Лишь при условии адекватного мониторинга существует гарантия того, что интервал до рецидива (крайне важный для

выбора дальнейшей тактики лечения) будет точно определен. Чем дольше интервал без лечения, тем выше чувствительность развившегося рецидива к препаратам платины. Принято различать платино-резистентные (бесплатиновый интервал менее 6 месяцев) и платино-чувствительные (бесплатиновый интервал более 6 месяцев) рецидивы рака яичников.

Возможности терапии рецидивов рака яичников

Терапия рецидивов рака яичников остается одним из наиболее дискуссионных разделов онкогинекологии. Тактические вопросы, кого, как и когда лечить по поводу рецидивов рака яичников, пока не решены. По-сути терапия рецидивов носит паллиативный характер.

Основным путем распространения карциномы яичников является интраперитонеальная диссеминация, преобладающая над лимфогенным и гематогенным путями. Учитывая данную особенность метастазирования, закономерно возникает интерес к разработке новых методов внутрибрюшинной химиотерапии.

Внутрибрюшинная химиотерапия основана на идее достижения более высокой концентрации лекарства в брюшной полости и повышения его накопления в опухолевой ткани. Внутрибрюшинная химиотерапия позволяет создать концентрацию цитостатического препарата в брюшной полости, от 20 до 1000 выше, чем в плазме крови, что позволяет снизить периферическую токсичность препарата, при этом усилив его местный эффект.

В течение последнего десятилетия появились результаты нескольких рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность и переносимость интраперитонеальной химиотерапии в первой линии лечения рака яичников. В частности сравнение внутривенного и внутрибрюшинного путей введения стандартных доз таксола и карбоплатина. В большинстве работ продемонстрированы преимущества интраперитонеальной химиотерапии как в показателях безрецидивной, так и общей выживаемости.

Однако на сегодняшний день применение интраперитонеальной химиотерапии не получило широкого распространения из-за ряда существенных недостатков, связанных с:

- ограниченной пенетрацией препарата в узлы опухоли размером более 5 мм;

- наличием в большинстве случаев интраперитонеального фиброза и спаечного процесса, затрудняющего равномерное распределение цитостатика в брюшной полости;
- с большим количеством осложнений инфекционного характера, и осложнений, связанных с постановкой и эксплуатацией интраперитонеального порта.

Перспективами преодоления данных недостатков являются:

- введение препаратов в брюшную полость во время хирургического вмешательства с возможно максимальным удалением опухолевых масс;
- сочетание с физическими факторами, потенцирующими действие химиотерапии, такими, как гипертермия.

Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия (ГИИХ)

Основные принципы ГИИХ

Основные концептуальные особенности ГИИХ – изменение пути и длительности введения химиопрепарата (ХП).

Основным определяющим моментом высокой эффективности интраперитонеального введения ХП является длительное нахождение препарата в полости брюшины. Данная особенность определяет наличие интегральной зависимости дозы от концентрации для некоторых высокомолекулярных препаратов, например цисплатина (CDDP) или митомицина С. Интраперитонеальный путь введения обеспечивает длительную высокую концентрацию ХП в брюшной полости. Это обусловлено в первую очередь наличием перитонеально-плазматического барьера и высокой молекулярной массой используемых препаратов. Указанный физиологический барьер ограничивает резорбцию гидрофильных препаратов, таких, как митомицин С, доксорубицин и цисплатин, из брюшной полости в кровь.

Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что период полувыведения различных ХП из брюшной полости колеблется, составляя для эпозида, цисплатина и митомицина С $4,2 \pm 1,8$ ч; $0,85 \pm 0,26$ ч и $1,0$ ч соответственно.

Терапию начинают после радикального удаления первичной опухоли или выполнения максимально возможной циторедукции с удалением всех визуально определяемых очагов.

Основные преимущества использования ГИИХ

Гипертермия является ключевым фактором интенсификации терапии в сочетании с применением фазово-неспецифических ХП. Такое сочетание имеет несколько преимуществ. Во-первых, гипертермия оказывает выраженное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, более выраженное, чем на нормальные ткани. Это определяется низкой терморезистентностью опухолевых клеток по сравнению с нормальными, что обусловлено особенностями васкуляризации опухоли. Гипертермия также способствует повышению проникновения ХП в ткани, которое возрастает по мере снижения интерстициального давления в ткани опухоли. При температуре в брюшной полости 42-43°C глубина проникновения ХП увеличивается до 3 мм, что может определять размеры резидуальных отсеков на брюшине. Гипертермия способствует повышению цитотоксичности ХП. Этот наиболее важный эффект определяется несколькими дополнительными факторами:

- активизацией процесса перекисного окисления липидов мембран опухолевых клеток с повышением их проницаемости;
- нарушением процесса репарации ДНК опухолевых клеток вследствие термической инактивации ферментов с летальным повреждением клеток;
- нарушением микроциркуляции в опухолевых отсеках.

Синергизм между различными цитотоксическими препаратами и гипертермией начинается при температуре 39°C и тем сильнее, чем выше температура. С другой стороны, имеются данные, что у некоторых цитотоксических препаратов при температуре выше 43°C уменьшается благотворное влияние гипертермии и усиливается токсическое воздействие на кишечник.

Гипертермия на уровне до 43°C не оказывает никакого влияния на частоту осложнений. Существует несколько уровней гипертермии, применяемых для данного метода. Основная часть публикаций посвящена гипертермическому режиму внутрибрюшной химиотерапии (ВБХТ) при температуре 41°C – 43°C, и лишь некоторые из них рассматривают мягкие или жесткие режимы гипертермической перфузии.

Комбинацию гипертермии с ВБХТ впервые применили в 1980 г. J. S. Spratt и соавторы при лечении больного с псевдомиксомой брюшины. Они непосредственно после максимального удаления опухоли промывали брюшную полость больного в течение часа по

лутора литрами содержащего тиофосфамид раствора, нагретого с помощью специально сконструированной системы до 42°C. Осложнений и побочных эффектов отмечено не было.

После этого начались интенсивные исследования, посвященные изучению метода при лечении больных с канцероматозом брюшины. На данный момент отмечена эффективность применения гипертермической химиоперфузии у больных с канцероматозом брюшины при раке желудка, колоректальном раке, мезотелиоме и псевдомиксоме брюшины.

В 1993 г. Бруно Салле и Франсуа Джилльи одними из первых применили гипертермическую перфузию с митомизином и цисплатином для лечения больных с рецидивами рака яичников, резистентным к химиопрепаратам. По их результатам у 50 % больных удалось достичь выживаемости, равной лишь 4-6 месяцев.

Однако после разработки и внедрения Р. Sugarbaker в 1995 г. метода перитонэктомии при циторедуктивных операциях начался новый этап в исследовании гипертермической химиоперфузии, демонстрирующий более оптимистичные результаты, который продолжается по сегодняшний день.

При проведении внутрибрюшной химиотерапии создается замкнутый контур циркулирующего в брюшной полости раствора с цитостатиком.

Существует две основные методики выполнения гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии: открытая и закрытая.

В большинстве открытых методик используют расширение брюшной полости для увеличения объема перфузата и улучшения омываемости органов брюшной полости. Это достигается различными методами.

Однако открытый способ имеет свои недостатки, такие, как:

- потеря тепла через открытую лапаротомную рану,
- возможность утечки цитостатиков,
- риск для здоровья сотрудников, находящихся в операционной,
- риск рецидива опухоли в месте соприкосновения расширителя с тканями.

При открытой методике ассистенту необходимо производить постоянное перемешивание перфузионной жидкости для более равномерного распределения температуры перфузата в различных отделах брюшной полости.

Перед закрытой перфузией брюшная полость после циторедукции зашивается, что предотвращает утечку цитостатика и потерю тепла в окружающую среду во время процедуры. Также эта техника дает возможность увеличить пенетрацию молекул лекарственного средства за счет увеличения внутрибрюшного давления. Приверженцы закрытого способа указывают на возможность равномерного распространения раствора в животе за счет внешнего массажа брюшной полости, изменения положения тела больного и увеличения объемной скорости перфузии.

Вопросы фармакодинамики некоторых цитостатиков при гипертермической перфузии изучены, но остаются неоднозначные подходы к выбору препаратов, их комбинациям и дозировкам. В связи с этим затруднена трактовка полученных данных об однозначной эффективности данной методики в комбинированном лечении рака яичников.

Таким образом, в настоящее время не выработаны стандартные параметры методики. Указания отдельных авторов, касающиеся температурных режимов, характера оптимальной циторедукции, объема раствора, мест постановки дренажей значительно разнятся и чаще всего не обосновываются.

Поэтому, разработка новых тактических решений использования методов внутрибрюшинной химиотерапии больных с рецидивами рака яичников представляется актуальной проблемой, имеющей важное практическое значение.

Формула метода

Разработан способ оптимизации лечения больных с рецидивами рака яичников путем комбинации циторедуктивных вмешательств и гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиоперфузии (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) по закрытой методике посредством роликового перфузионного насоса с объемной скоростью 600-1200 мл в минуту по сформированному временному контуру раствором, состоящим из растворенных в 4000 мл изотонического (0,9 %) раствора хлорида натрия при высокой концентрации цитостатиков цисплатина (100 мг/м^2) или доксорубицина (25 мг/м^2) в условиях гипертермии (42°C - 43°C).

Показания и противопоказания к использованию метода

Показанием к проведению предлагаемого лечения является наличие рецидива злокачественной опухоли яичников с метастатическими очагами в брюшной полости и/или малом тазу и возможности их полного удаления.

Противопоказания к проведению предлагаемого лечения.

Абсолютные противопоказания:

- обширная инфильтрация ложа поджелудочной железы,
- инфильтрация брыжейки с её укорочением,
- кишечная непроходимость,
- отдалённые внебрюшинные метастазы,
- запущенные инфекции.

Относительные противопоказания:

- плохое общее состояние,
- начинающаяся непроходимость кишечника,
- печёночные метастазы,
- ретроперитонеальные метастазы.

Материально-техническое обеспечение метода

Лекарственные средства

1. Цисплатин, раствор для инфузий концентрированный, регистрационное удостоверение П № 015106/01-2003.

2. Доксорубин, раствор для инфузий 0,01 г (10 мг) во флаконах вместимостью 10 мл в упаковке по 50 флаконов. Регистрационный номер: П № 015188/01-2003.

3. Карбоплатина, раствор для инфузий концентрированный, регистрационное удостоверение П № 015198/01-2003.

4. Таксол, концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг / 5 мл, регистрационное удостоверение П № 013329/01-2001 27.08.2001 Бристоль-Майерс Скуиб (Германия).

5. Гемзар (Гемцитабин), лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, регистрационный номер П № 013405/01-2001 10.10.2001.

6. Топотекан, раствор для инфузии, регистрационное удостоверение П № 013431/01-2001 27.09.2001.

7. Элоксатин, порошок для приготовления раствора, 50 мг,

100 мг: фл. 1 шт. – регистрационное удостоверение П № 014616/01-2002 17.12.2002.

8. Зофран (Ондансетрон), раствор для инъекций, регистрационный номер П № 014699/01-2003 10.01.2003.

9. Фентанил (дюрогезик), наркотический анальгетик, раствор для инъекций 0,005 % – 2 мл; например, регистрационный номер № Р N 000266/01 от 20.10.2006; Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», (Москва, Российская Федерация).

10. Дроперидол, нейролептик, раствор для инъекций, 0,25 % – 5 мл; например, регистрационный номер Р N 000369/01-2001, от 17.03.2006; Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», (Москва, Российская Федерация).

11. Тиопентал-натрия (тиопентал), средство для неингаляционного наркоза, барбитурат, порошок лиофилизированный для инъекций; 1,0 во флаконе; например, регистрационный номер ЛС-000748 от 16.09.2005; ОАО Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», (Курган, Российская Федерация).

12. Пентамин (азаметония бромид), н-холинолитик (ганглиоблокатор, гипотензивный препарат), раствор для инъекций; 5 % – 2 мл; например, регистрационный номер № Р N 002131/01-2003, от 15.01.2009; ОАО «Дальхимфарм» (Хабаровск, Российская Федерация).

13. Листенон (дитилин), деполяризирующий миорелаксант, раствор для инъекций; 100 мг – 5 мл; например, регистрационный номер № Р N 003206/01 от 13.05.2009; Технолог СКТБ (Россия).

14. Эсмерон (рокурония бромид), недеполяризирующий миорелаксант, раствор для инъекций; например, 50 мг – 5 мл; код EAN: 4601910000614; № Р N 012646/01 от 29.12.2006; НВ. «Органон», Нидерланды.

Изделия медицинского назначения

1. Термобаня серии LOIP LB-200: Сертификат соответствия № РОСС RU.МЕ35. Н00254, срок действия с 14.11.2008 по 13.11.2011, № 028243.

2. Монитор реанимационный и анестезиологический для контроля ряда параметров, Регистрационное удостоверение: 29/080/20302/3901/042 от 21.06.2002

3. Перфузионный насос роликовый, малолопаточный, компью-

теризированный с прецизионным синхронным регулированием, например, регистрационное удостоверение Минздравсоцразвития России, 02266316/1677-05. Сертификат соответствия № РОСС RU.МЕ95. В15170 действительно до 15.10.2015, «МАРС», ЦНИИРТК, Россия.

4. Аппарат наркозно-дыхательный, например, S/5 Aespire, регистрационное удостоверение ФС №2004/1489, действительно с 23.11.2004 по 23.11.2014. Сертификат соответствия № РОСС.МЕ20. В.05855; Datex-Ohmeda Inc., США.

5. Инструменты хирургические, например, регистрационный номер № 2003/320, действителен с 14.03.2003 по 19.06.2011, «REDA Instrumente GmgH», Германия.

6. Аппараты хирургические швивающие, со скобами, линейные, линейные с ножом, артикуляционные, например, «Проксимат», регистрационное удостоверение МЗ РФ № 2003/1093 от 28.07.2003, действительно до 27.03.2011. Сертификат соответствия № РОСС US.ИМ15.В01487; «Этикон Эндохирургия Инк.», США.

7. Нити хирургические натуральные и синтетические, стерильные с атравматическими иглами и без них, например, «викрил» (фиолетовый и неокрашенный), «пролен» (синий и неокрашенный); регистрационное удостоверение ФС № 2005/1705 действительно с 17.11.2005 по 17.11.2010, сертификат соответствия № РОСС ВЕ ИМ.08.В09191.

Описание метода гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиоперфузии

Разработанная медицинская технология лечения больных с рецидивами рака яичников позволяет осуществить выбор такой методики, которая может, с одной стороны, решать самостоятельные задачи и быть единственным видом лечебного пособия, с другой, при возможности совместного последовательного применения лекарственной терапии, усиливать, расширять и закреплять лечебный эффект.

Методика лечения предусматривает возможность проведения 2 последовательных этапов:

I этап. Хирургический – выполнение циторедуктивного вмешательства.

II этап. Выполнение гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиоперфузии.

Методы исследования перед процедурой

Комплекс лабораторных методов включает клинический анализ периферической крови, биохимический анализ сыворотки крови, общий анализ мочи, коагулограмму, определение кислотно-основного состояния и газового состава капиллярной крови. Всем больным выполняется полноценное рентгенологическое исследование, включая компьютерную томографию органов грудной и брюшной полости.

Кроме того, с целью исключения ретроперитонеальных метастазов проводится ультразвуковое исследование органов брюшной полости, остеосцинтиграфия, МРТ головного мозга у ряда пациентов с целью исключения метастатического поражения головного мозга, в ряде случаев – ПЭТ всего тела. Для оценки качества жизни применяются традиционные методы определения общесоматического состояния (Performance status) по шкале Карновского (в %) и шкале ВОЗ (в баллах), являющимися стандартными инструментами для определения исходного статуса пациента и его динамики в процессе лечения. Токсические реакции и осложнения оцениваются по шкале токсичности CTC-NCIC.

Хирургический этап

Обоснованием введения в план лечения хирургического этапа является необходимость решения следующих задач:

1) необходимость произвести тщательную ревизию малого таза и брюшной полости с обязательным осмотром и пальпацией области желудка, печени, селезенки, диафрагмы, парааортальных лимфатических узлов для установления степени распространенности опухолевого процесса;

2) выполнение максимально возможной циторедукции, которая позволит значительно уменьшить массив опухоли, что улучшит результаты проведения ХТ;

3) ликвидация спаечного процесса после предыдущих вмешательств для равномерного распределения цитотоксического агента в брюшной полости и малом тазу;

4) выполнение интраоперационного лаважа с целью механического удаления свободных опухолевых клеток, свертков фибрина и сгустков крови из брюшной полости после выполнения хирургического этапа;

5) контроль проведения терапии благодаря мониторингованию

всех параметров жизнедеятельности.

В случае распространенного опухолевого процесса факторами, определяющими необходимость ГИИХ, являются:

- 1) возможность выполнения полной циторедуктивной операции с удалением всех визуально определяемых опухолевых очагов;
- 2) комбинация агрессивного хирургического лечения с ГИИХ брюшной полости, что показано лишь при условии возможности полной циторедукции без оставления резидуальной опухоли. В этом случае возможности ГИИХ являются максимальными.

В то же время проведение ГИИХ в условиях остаточной опухоли в брюшной полости может лишь нивелировать и даже дискредитировать методику в связи с возможностью увеличения послеоперационных осложнений при низкой общей эффективности.

Решение поставленных задач достигается путем выполнения повторного хирургического вмешательства с использованием продольного разреза (заходящего за пупок), дающего возможность широкого доступа и полного обзора брюшной полости. Кроме того, широкий продольный разрез обеспечивает меньшую травматичность операции, в частности при выведении из брюшной полости больших конгломератов опухолевых масс. Во время повторных чревосечений, после выполнения ревизии выполняется тот объем вмешательства, который технически оказывается возможным с учетом необходимости выполнения максимального циторедуктивного вмешательства.

Такая операция состоит из ряда этапов. Сначала следует удаление опухолевых очагов и конгломератов с возможной резекцией отделов кишечника, вовлеченных в опухолевый процесс. Затем иссекаются пораженные опухолью части брюшины так, что, в конце концов, все видимые узловые образования удалены.

Завершающим этапом является установка дренажей (ирригаторов) представляющих собой одноканальные поливинилхлоридные трубки длиной 60 см и диаметром 16 мм с 5 отверстиями диаметром 0,5 см для притока и оттока цитостатика. Два ирригатора устанавливают в зоне малого таза и два в брюшной полости по боковым флангам, распределяя их навстречу друг другу в целях усиления непосредственного воздействия ХП на зону наиболее вероятного возникновения рецидива заболевания (рис. 1.), а также для обеспечения движения перфузата и равномерного распределения его в брюшной полости и малом тазу. Брюшную полость герметизируют, ушивая ее наглухо.

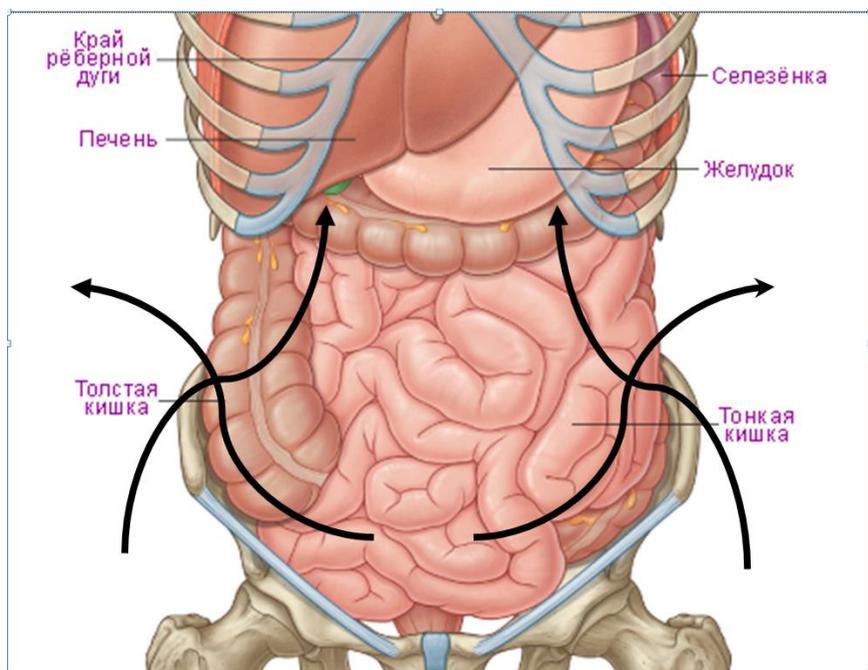


Рис. 1. Схема установки дренажей при интраоперационной химиоперфузии.

Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC)

При выборе метода гипертермической химиоперфузии необходимо учитывать, что

- 1) гипертермия способствует проникновению ХП в глубину тканей;
- 2) гипертермия потенцирует цитотоксический эффект ХП;
- 3) гипертермия дает собственный противоопухолевый эффект;
- 4) отсутствуют побочные эффекты благодаря общей анестезии;
- 5) снижается общая токсичность благодаря фиксированному уровню резорбции ХП в системную циркуляцию (перитонеально-плазматический барьер).

ГИИХ (HIPEC) проводится следующим этапом после хирургического вмешательства в условиях общей анестезии.

Перфузия производится по закрытой методике посредством ро-

ликового перфузионного насоса с объемной скоростью 600-1200 мл в минуту по сформированному временному контуру раствором, состоящим из растворенных в 4000 мл изотонического (0,9 %) раствора хлорида натрия при высокой концентрации цитостатиков цисплатина (Paraplatyn, Platinol, CDDP) (100 мг/м²) или доксорубина (Doxolem, Adrioblastin) (25 мг/м²) в условиях гипертермии (42°C-43°C).

Поддержание достаточного температурного режима осуществляется при помощи термостата (термобаня серии LOIP LB-200). Технические подробности ГИИХ (НИРЕС) указаны на рис. 2.

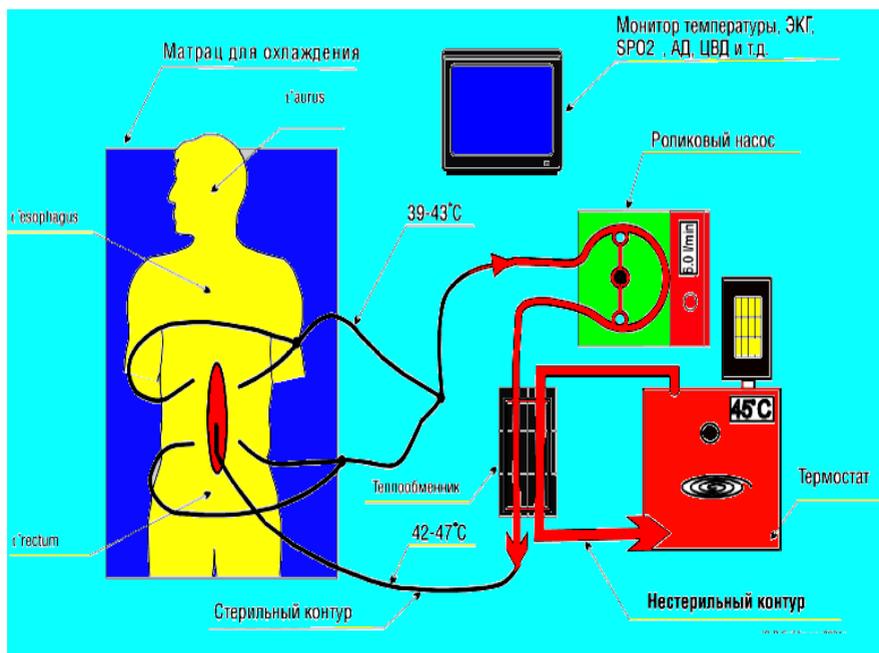


Рис. 2. Технические подробности интраоперационной химио-перфузии – ГИИХ (НИРЕС).

Хирург равномерно распространяет раствор в животе за счет внешнего массажа брюшной полости, а также изменения положения тела больного и увеличения объемной скорости перфузии.

Контроль жизненных функций пациента во время выполнения перфузии осуществляется при помощи реанимационного монитора Митар-01-«РД». С целью профилактики эметогенного эффекта цито-

статических препаратов внутривенно вводятся антиэметики (ондансетрон, эмессет, зофран) в дозе 8 мг.

Закрытая методика выполнения перфузии позволяет исключить контакт медицинского персонала с агрессивным воздействием перфузата, содержащим цитостатические агенты.

По достижении необходимой экспозиции (60 минут) дренажные трубки слепо замыкаются, тем самым обеспечивая достаточное поддержание концентрации химиопрепарата в брюшной полости. В течение трех послеоперационных дней дренажная система находится в замкнутом состоянии, что также препятствует образованию спаек.

Возможные осложнения ГИИХ (НПЕС) и способы их устранения

Интраоперационные осложнения

Интраоперационным осложнением, с которым можно столкнуться, является повышение внутрибрюшного давления вследствие нарушения оттока перфузионного раствора по отводящему зонду. Оно легко купируется сменой положения больного, изменением объемной скорости перфузии или сменой направления потока в отводящих и приводящих дренажах.

Осложнения в послеоперационном периоде

Возможны проявления нефротоксичности, характерные для Цисплатина, в виде повышения уровня креатинина и мочевины на 2-7 сут. Они носят транзиторный характер и возвращаются к норме на фоне инфузионной терапии с форсированием диуреза.

Гипопротеинемия

Механизм снижения белка плазмы многофакторный. Страдает белковообразовательная функция печени. Происходит потеря белка вследствие интраоперационной кровопотери. Имеет значение еще один фактор: это термический ожог брюшины, вызывающий длительное истечение экссудата из брюшной полости. Этот период продолжается от 4 до 7 дней.

Гематологические осложнения

При анализе гематологических осложнений показатели крови самостоятельно возвращаются в границы нормы на 12-16 сутки, не

требуя назначения гемостимулирующей терапии.

Эметогенное действие химиопрепаратов

Наибольшее эметогенное действие химиопрепаратов подтверждено у цисплатина. Рвота может сохраняться в течение 3-4 дней. Рвота носит как самостоятельный характер, так и сопровождается парез желудочно-кишечного тракта.

Парез кишечника

Специфической чертой раннего послеоперационного периода у больных, перенесших ГИИХ, является длительный, более 2-3 суток, парез кишечника, продолжающийся дольше, чем после обычных циторедуктивных операций. Дополнительными факторами, влияющими на темп восстановления функции кишечника, являются объем резекции полых органов и, особенно, обширная лимфодиссекция забрюшинного пространства. В основном явления пареза разрешаются консервативной терапией.

Болевой синдром

У пациентов, получивших доксорубицин, послеоперационный период может сопровождаться выраженным болевым синдромом, продолжающимся до 7 суток, что связано с асептическим воспалением брюшины.

Большинство осложнений носят временный характер, не оставляя существенных последствий, и, как правило, не удлиняя пребывания больных в стационаре.

Анализ эффективности использования метода ГИИХ (НІРЕС) в лечении рецидивов рака яичников

В ходе проведенного исследования сравнивали результаты лечения двух групп больных с рецидивом рака яичников:

I группа исследования состояла из 46 больных, которым в период с августа 2006 года по октябрь 2009 года было проведено комбинированное лечение, включающее повторную циторедукцию с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – НІРЕС).

Сорока двум пациенткам после повторных вмешательств выполнена перфузия с цисплатином в дозе (100 мг/м²), а четырем – с

доксорубицином (25 мг/м²).

II группа (контроль) – 40 больных с рецидивом рака яичников, у которых после циторедуктивных вмешательств проводилась системная химиотерапия, включающая различные цитостатики (гемзар, элоксатин, топотекан и др.) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов с рецидивами рака яичников

	Группа I	Группа II
Возраст	Средний возраст 57,2 года (48-71)	Средний возраст 62,4 года (51-72)
Гистотип рака яичников – Абс. (%)	Серозная – 33 (72) Муцинозная – 2(5) Эндомиоидная – 11 (23)	Серозная – 30 (75) Муцинозная – 8 (20) Эндомиоидная – 2 (5)
Количество предшествующих линий химиотерапии	1-7	1-6
Количество циклов химиотерапии	6-31	6-18
Общее состояние по шкале Карновского (%)	78,8	74,7
Время развития рецидива		
До 6 месяцев Абс. (%)	10 (21,7)	16 (40,0)
6-12 месяцев Абс. (%)	30 (65,2)	21 (52,5)
Более 12 месяцев Абс. (%)	6 (13,1)	3 (7,5)
Локализация рецидивов		
Местный рецидив в малом тазу	14 (30,4)	18 (45,0)
Брюшная полость	12 (26,0)	12 (30,0)
Карциноматоз + асцит	20 (43,5)	10 (25,0)

Проведенные вмешательства носили расширенный и агрессивный характер, включавшие: парааортальную лимфаденэктомию, экстирпации культи шейки матки, краевую резекцию мочевого пузыря,

удаление рецидивных узлов, резекция различных отделов толстой кишки – у 25 пациенток (28,6 %) с формированием толсто-толстокишечных анастомозов, а у 6 (7,1%) – с формированием колостом (табл. 2).

Таблица 2

Объемы хирургических вмешательств при рецидивах рака яичников

Характер циторедуктивных операций	Группа I N = 46 Абс. (%)	Группа II N = 40 Абс. (%)
Оптимальные циторедукции (≤ 1 см)	31 (67,4)	24 (60,0)
Субоптимальные циторедукции (> 1 см)	15 (32,6)	16 (40,0)

Интраоперационных осложнений, повлекших за собой тяжелые расстройства функций организма, не было. Единственным интраоперационным осложнением, с которым мы столкнулись у некоторых больных, было повышение внутрибрюшного давления вследствие нарушения оттока перфузионного раствора по отводящему зонду. Оно легко купировалось сменой положения больной, изменением объемной скорости перфузии или сменой направления потока в отводящих и приводящих дренажах (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика осложнений НИРЕС

Осложнения	Цисплатин n (%)	Доксорубицин n (%)
нефротоксичность I-II ст.	14 (33)	–
гипопротеинемия	7 (17)	1 (25)
гематологическая токсичность I-II ст.	–	2 (50)
лихорадка (до 7 сут)	9 (21)	1 (25)
рвота I-II ст.	7 (17)	–
болевой синдром (от 3 до 8 сут)	–	3 (75)
парез кишечника (от 3 до 5 сут)	7 (17)	3 (75)
кишечная непроходимость	–	1 (25)
несостоятельность анастомозов	0	0

Не было ни одного случая послеоперационной летальности и несостоятельности анастомозов.

Проявления нефротоксичности, характерные для цисплатина, в виде повышения уровня креатинина и мочевины на 2-7-е сутки, были выявлены у 33 % больных и носили транзиторный характер, со снижением показателей на фоне инфузионной терапии с форсированием диуреза.

При анализе гематологических осложнений ни в одном случае не потребовалось применения факторов, стимулирующих гемопоэз, показатели крови самостоятельно возвращались в границы нормы через 12-16 суток, 2 случая лейкопении были связаны с применением доксорубицина.

Наибольшее эметогенное действие было подтверждено у цисплатина. Рвота в течение 3-4 суток сохранялась у 4-х пациенток, была тягостной и значительно ухудшала самочувствие больных в раннем послеоперационном периоде. Рвота носила как самостоятельный характер, так и сопровождала парез органов желудочно-кишечного тракта.

Специфической чертой раннего послеоперационного периода у больных с эметогенными осложнениями на цисплатин являлся длительный, более 2-3 суток, парез кишечника, чем после обычных циторедуктивных операций.

Также дополнительными факторами, влияющими на темп восстановления функции кишечника, были объем резекции полых органов и, особенно, обширная лимфодиссекция забрюшинного пространства.

Во всех случаях явления пареза были разрешены консервативной терапией. Кроме одного случая, при котором после перфузии с доксорубицином ранняя спаечная непроходимость на фоне асептического перитонита потребовала повторного хирургического вмешательства.

Также у трех из четырех больных, получивших доксорубицин, послеоперационный период сопровождался выраженным болевым синдромом на протяжении 7 суток, что было связано с асептическим воспалением брюшины.

В связи с вышеперечисленными осложнениями на фоне применения доксорубицина от его дальнейшего применения в нашем исследовании было решено отказаться.

Поскольку в обеих группах начальные этапы лечения совпадают, мы сочли целесообразным сравнивать не первичный эффект лечения, а отсроченные результаты лечения (табл. 4).

Таблица 4

Эффективность лечения рецидивов рака яичников в зависимости от объема циторедукции и вида химиотерапии

Объем циторедукции	Вариант химиотерапии / время до прогрессирования (мес.)		p
	ГИИХ (НПЕС)	Системная химиотерапия	
Оптимальная циторедукция	6,6 (n = 31)	4,8 (n = 24)	p = 0,05
Субоптимальная циторедукция	1,4 (n = 15)	2,4 (n = 16)	p > 0,05

Среднее время до прогрессирования процесса непосредственно зависело от объема циторедукции. После субоптимальной циторедукции оно составило 1,4 месяцев. После оптимальной циторедукции – 6,6 месяцев и колебалось от 5 до 16 месяцев. Наилучший результат был зафиксирован у 8 пациенток, у которых после оптимальной циторедукции в анамнезе было не более двух линий химиотерапии. Данные пациентки по настоящее время находятся в клинической ремиссии более 16 мес.

Значимой разницы во времени до прогрессирования в группах сравнения среди больных после субоптимальных вмешательств нами зафиксировано не было.

Кроме того, следует отметить купирование изнуряющего асцита у 17 больных (38,5%) после выполнения гипертермической химиоперфузии.

Различия между применением цисплатина и доксорубина продемонстрировать не удалось, так как у всех пациенток с доксорубином объем циторедукции не был оптимальным.

При выявлении прогрессирования опухолевого процесса после выполнения циторедуктивных оперативных вмешательств и НПЕС пациентам проводилась системная химиотерапия, включающая как препараты платины (цисплатин, карбоплатин), так и другие цитостатики: гемцитабин, оксалиплатин, топотекан.

Анализ общей пятилетней выживаемости (рис. 3) в группе больных с оптимальной циторедукцией в продемонстрировал ее увеличение в группе с химиоперфузией.

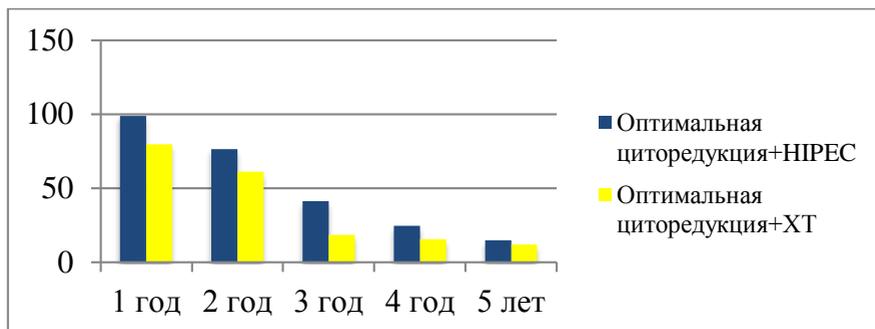


Рис. 3. Выживаемость больных раком яичников.

После субоптимальной циторедукции результаты оставались одинаково неудовлетворительными.

Таким образом, предлагаемая методика комбинированного лечения больных с рецидивами рака яичников, предполагающая сочетание хирургического удаления метастазов и абдоминальной гипертермической химиоперфузии характеризуются эффективностью, превышающей результаты каждого из методов, применённых отдельно и достаточно хорошей переносимостью, позволяющей предотвратить возникновение рецидива в брюшной полости, существенно улучшить качество жизни пациентов и увеличить её продолжительность. Полученные в ходе работы данные указывает на несомненную медико-социальную значимость описываемой медицинской технологии. А её относительная простота, техническая и финансовая доступность и безопасность при выполнении методики для медицинского персонала наглядно демонстрируют экономическую эффективность метода и высокую степень его воспроизводимости, что делает целесообразным дальнейшее применение его в клинической практике специализированных стационаров.

Методика представляет воспроизводимой, технически выполнимой, относительно безопасной и способной предотвратить возникновение рецидива, улучшить качество жизни пациентов и увеличить её продолжительность. Однако она требует высокой квалификации и достаточного опыта от оператора и полноценной оснащённости клиники диагностической, реанимационной и хирургической аппаратурой.

Список рекомендуемой литературы

1. Abu-Rustum NR, Chi DS, Curtin JP: Epithelial ovarian cancer. *Curr Probl Surg* 1999, 36:7-53.
2. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996, 335:1950-1955
3. Bonnefoi H, A'Hern RP, Fisher C, Macfarlane V, Barton D, Blake P, Shepherd JH, Gore ME: Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17:767-775. Yancik R: Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993, 71:517-523.
4. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002, 5:1248-1259
5. Chemohyperthermia for advanced abdominal malignancies: a new procedure with closed abdomen and previously performed anastomosis. Zanon C, Clara R, Bortolini M, Malossi A, Moscato R, Celoria P, de Andrea M, Rizzo M, Chiappino I, Grazia Sciuto M, Mussa A. *Int J Hyperthermia*. 2001 Sep-Oct; 17(5):456-64.
6. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. M. Deraco, CR Rossi, et al and Maurizio Vaglini. *Tumori* 2001; 87(3):120-126.
7. Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, Guadagni S, Somers DC, Santoro N, Raspagliesi F, Kusamura S, Vaglini M: Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2001, 87:120-126.
8. Does hyperthermia induce peritoneal damage in continuous hyperthermic peritoneal perfusion? Shido A, Ohmura S, Yamamoto k, et al: *World J Surg* 2000; 24, 507-511.
9. Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. Zoetmulder FA, Kaag MM, Beijnenm JH. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(7):663-8
10. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R, McQuellon R, Geisinger KR, Loggie BW. *Arch Surg*. 2003 Jan; 138(1):26-33.
11. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: Pharmacokinetics and cisplatin-DNA adducts formation in patients and ovarian cancer lines. PJM van der Vaart, N van der Vange, FAN Zoetmulder et al.; *Eur J Cancer* 1998; Vol 34, 1, pp 148-154
12. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. de Bree E,

Romanos J, Michalakis J, Relakis K, Georgoulas V, Melissas J, Tsiftsis DD. *Anti-cancer Res.* 2003 May-Jun;23(3C):3019-27.

13. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. Hager ED, Dziambor H, Hohmann D, Muhe N, Strama H. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11 Suppl 1:57-63.

14. Isolated perfusion in oncological therapy. A. Galli, A. Bellacci, E. Macera Masciulli, M. Pace. *RBM* 4/15, 223, 1993

15. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, von Hugo R, Pache L, Siewert JR, Graeff H: Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992, 70:2129-2136.

16. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB: Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003, 29:315-320

17. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Russell GB, Fleming RA, Shen P, Levine EA. *Ann Surg Oncol.* 2003 Mar;10(2):155-62

18. Look M, Chang D, Sugarbaker PH: Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2003, 13:764-770.

19. Peritoneal carcinomatosis from non gynecologic malignancies. Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. B Sadeghi, C Arvieux, O Glehen et al. *Cancer* 2000, 88:358-63

20. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. Panteix G, Beaujard A, Garbit F. et al. *Anticancer Res* 2002 Mar-Apr; 22(2B): 1329-36

21. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. Sugarbaker PH. *Jpn J Clin Oncol* 2001 Dec: 31(12): 573-83

22. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly FN. *J Clin Oncol* 2003 Mar 1;21(5):762-4

23. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis. Comparison of concomitant vs. delayed management. Sophie R. Pestieau, Paul H. Sugarbaker. *Dis colon rectum*, 2000; 10(43), 1341-1348

24. Salom E, Almeida Z, Mirhashemi R: Management of recurrent ovarian cancer: evidence-based decisions. *Curr Opin Oncol* 2002, 14:519-527

25. Second-look surgery after cytoreduction an intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: analysis of prognostic features. AG Portilla, PH Sugarbaker, D Chang. *World J Surg* 1999; 23:23-29

26. Scarabelli C, Gallo A, Carbone A: Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001, 83:504-512

27. Spiliotis J., Tentes A. A. K., Vaxevanidou A. et al., "Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal carcinoma

- toxis. Preliminary results and cost from two centers in Greece,” *Journal of B.U.ON*, vol. 13, no. 2, pp. 205–210, 2008. View at Google Scholar · View at Scopus
28. Spiliotis J., Vaxevanidou A., A Datsis., Rogdakis A., Kekelos S., “Peritoneal carcinomatosis: intra-operative and post-operative assessment of patients undergoing cytoreduction and HIPEC,” *Hepato-Gastroenterology*, vol. 57, no. 102-103, pp. 1052–1059, 2010. View at Google Scholar View at Scopus
29. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH: Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy using the Coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 2000, 6:790-796.
30. Sugarbaker P. H. Complete parietal and visceral peritonectomy of the pelvis for advanced primary and recurrent ovarian cancer. In: *Peritoneal carcinomatosis: drugs and diseases* (Edited by: Sugarbaker P). Boston, Kluwer Academic Publishers 1996, 75-86.
31. Sugarbaker P. H. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeons role. *Langenbecks Arch Surg* 1999, 384:576-587.
32. Sugarbaker P. H. Peritonectomy procedures, *Cancer Treatment and Research*, vol. 134, pp. 247–264, 2007. View at Google Scholar · View at Scopus
33. Sugarbaker P. H., Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy, *Annals of Surgical Oncology*, vol. 6, no. 8, pp. 727–731, 1999. View at Google Scholar
34. Tentis AA, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, Avgidou K: Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003, 29:69
35. Van der Burg MF: Advanced ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2001, 2:109-118.
36. Yancik R: Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993, 71:517-523
37. Zang RY, Zhang ZY, Cai SM, Li ZT, Chen J, Tang MQ, Liu Q: Effect of cytoreductive surgery on survival of patient with recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2000, 75:24-30.