

ИСТОРИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИТОНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ КАНЦЕРОМАТОЗОМ БРЮШИНЫ

Нгуен В.Т.¹, Просветов С.А.¹, Бромберг Б.Б.¹, Демко А.Е.², Сизоненко Н.А.¹, Рудаков Д.А.¹, Суров Д.А.¹

1. Военно-медицинская Академия им. С.М. Кирова, кафедра военно-морской хирургии, г. Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, д. 6.

2. ГБУ СПб НИИ им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3.

Email: Thuhvqy@gmail.com

Аннотация

В настоящее время сохраняется устойчивый интерес к применению циторедуктивных технологий в комплексном лечении больных распространёнными опухолями органов брюшной полости и малого таза. Для определенных категорий пациентов методом выбора считается циторедуктивное оперативное вмешательство, одним из этапов которого является перитонэктомия. Выбор объёма перитонэктомии (частичная/тотальная) остаётся одним из дискуссионных вопросов. Статья посвящена историческим, патогенетическим и клиническим аспектам циторедуктивной хирургии и перитонэктомии.

Ключевые слова: Тотальная перитонэктомия, частичная перитонэктомия, циторедуктивная технология, циторедуктивная хирургия, канцероматоз брюшины.

HISTORICAL, PATHOGENETIC AND CLINICAL ASPECTS OF PERITONECTOMY IN PATIENTS WITH PERITONEAL CANCEROMATOSIS

Nguyen V.T.¹, Prosvetov S.A.¹, Bromberg B.B.¹, Demko A.E.², Sizonenko N.A.¹, Rudakov D.A.¹, Surov D.A.¹

1. S. M. Kirov Military Medical Academy.

2. Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine

Abstract

Currently, there is a steady interest in the use of cytoreductive technologies in the complex treatment of patients with common tumors of the abdominal cavity and small pelvis. For certain groups of patients, cytoreductive surgery is considered the method of choice, one of the stages of which is peritonectomy. The choice of the volume of peritonectomy (partial/total) remains one of the controversial issues. The article is devoted to historical, pathogenetic and clinical aspects of cytoreductive surgery and peritonectomy.

Key words: Total peritonectomy, partial peritonectomy, cytoreductive technology, cytoreductive surgery, peritoneal canceromatosis.

Введение

В течение длительного периода развития хирургической онкологии канцероматоз брюшины являлся противопоказанием для оперативного лечения больных диссеминированными опухолями органов брюшной полости и малого таза. Сегодня в арсенале хирургов и онкологов имеется эффективная технология лечения данной патологии, – циторедуктивная хирургия с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией. Циторедуктивные оперативные вмешательства включают в себя мультивицеральные резекции и перитонэктомию, основной задачей которых является элиминация максимально возможного объёма опухоли из брюшной полости и малого таза с целью обеспечения наиболее благоприятных условий для дальнейшего проведения эффективной системной лекарственной терапии. Внутривнутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия, благодаря синергичному воздействию высокой температуры и противоопухолевых препаратов, обеспечивает подавление опухолевого процесса на поверхности брюшины. Несмотря на длительный период изучения данной технологии и её успешное внедрение в клиническую практику, в настоящее время не ослабевает интерес хирургической общественности к различным аспектам проблемы применения циторедуктивных оперативных вмешательств в комплексном лечении больных диссеминированными опухолями органов брюшной полости и малого таза.

Эволюция концепции циторедуктивной хирургии и перитонэктомии.

В настоящее время большинством авторов перитонэктомия рассматривается в качестве принципиально важного компонента циторедуктивной хирургии. Процедура перитонэктомии была разработана и успешно апробирована в клинической практике, как эффективный хирургический метод удаления перитонеальных метастазов, американским хирургом Р.Н. Sugarbaker в середине 90-х годов XX века [1,2].

Необходимо заметить, что проблема лечения распространённых опухолей брюшины приобрела значительную актуальность задолго до выхода в свет статьи профессора Р.Н. Sugarbaker В конце семидесятых годов прошлого века С.Т. Griffiths убедительно показал, что объём остаточной опухоли после операции является одним из важнейших прогностических факторов выживаемости больных, а N.F. Hacker et al. в 1983 году отметили, что значительная первоначальная масса злокачественной опухоли остаётся крайне негативным прогностическим фактором даже после её полного удаления [3,4]. Приведённые данные послужили значительным толчком для разработки и появления идеологии

выполнения перитонэктомии, которая впервые была упомянута в исследовании, опубликованном в 1986 году учеными из Онкологического института в Монпелье Н. Joyeux et al. [5]. В 1993 году исследователи из Италии E.F. Zotti et al. опубликовали статью, в которой продемонстрировали эффективность выполнения неполной перитонэктомии в комплексном лечении больных раком яичника [6]. Спустя год группа японских учёных во главе с Т. Fujimura в своей работе впервые описали оперативную технику тотальной париетальной перитонэктомии [7].

Однако, только начиная с 1995 года процедура перитонэктомии прочно вошла в сферу интересов широкого круга хирургов-онкологов, что связано с публикацией статьи Р.Н. Sugarbaker - «Peritonectomy procedures», в которой пошагово и детально был описан ход операции по удалению брюшины и приведён анализ её результатов [1].

В тоже время профессор Р.Н. Sugarbaker совместно А. Averbach начал изучать проблему комплексного лечения больных канцероматозом брюшины, стратегия которого заключалась в сочетании циторедуктивного оперативного вмешательства и внутрибрюшинной гипертермической химиоперфузии. Авторы успешно применили разработанный подход при лечении 42 пациентов с первичными опухолями органов брюшной полости (аппендикулярного отростка, толстой кишки и другими) [8]. Согласно опубликованным результатам частота послеоперационных осложнений в исследованной группе больных составила 55%, послеоперационная летальность – 7,14%, трёхлетняя выживаемость составила 32,7%, а некоторые показатели качества их жизни улучшились до 47,6%. Коллектив авторов под руководством профессора Т. Fujimura в 1995 году также исследовали возможность применения субтотальной перитонэктомии с химиогипертермической перитонеальной перфузией и продемонстрировали вполне удовлетворительные результаты [9]. В 1996 году профессор Р.Н. Sugarbaker опубликовал результаты успешного применения тотальной перитонэктомии таза и ранней послеоперационной интраперитонеальной химиотерапии в комплексном лечении 12 больных раком яичника [10].

В этом же году Р.Н. Sugarbaker предложил хирургическому сообществу использовать для оценки полноты удаления опухолевой ткани качественный показатель – «индекс полноты циторедукции» (СС – Completeness of Cytoreduction), согласно которому СС-0 обозначает максимальную степень циторедукции с удалением всех видимых очагов диссеминации; СС-1 говорит о том, что имеются очаги менее 2,5 мм в диаметре, после проведенной циторедукции; СС-2 подразумевает наличие остаточных опухолевых очагов от 2,5 мм до 2,5 см; СС-3 – присутствие нерезецированных метастазов диаметром более 2,5 см. Помимо показателя СС в данной статье впервые был предложен способ объективной оценки перитонеального канцероматоза – peritoneal cancer index (PCI), определяемый во время интраоперационной ревизии и учитывающий размер опухоли LS (Lesion Size), а также

локализацию перитонеальных метастазов, для чего брюшная полость условно была разделена на 13 областей [11]. В каждой из областей определялся размер опухолевого диссеминанта (LS 0-3), а последующее сложение полученных результатов позволяло рассчитать PCI, максимальное значение которого, соответственно, могло равняться 39. В этой же статье чётко описывались стандартизированные этапы перитонэктомии:

- перитонэктомия верхнего левого квадранта брюшной полости;
- перитонэктомия верхнего правого квадранта брюшной полости;
- удаление большого сальника и селезёнки
- удаление малого сальника, брюшины сальниковой сумки и холецистэктомия;
- удаление брюшины малого таза с возможным удалением сигмовидной кишки с брыжейкой и матки с придатками у женщин;
- удаление париетальной брюшины боковых каналов и передней брюшной стенки.

Обобщая результаты многочисленных исследований проблемы комплексного лечения больных канцероматозом брюшины на рубеже XX-XXI веков, можно отметить, что основной тенденцией стало изучение не столько технических аспектов выполнения перитонэктомии и режимов проведения внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии, сколько критический анализ результатов комплексного лечения данной категории пациентов и влияющих на них факторов. В этой связи наиболее значимым исследованием стала статья Р.Н. Sugarbaker, опубликованная в 1999 году [12]. Согласно результатам данного исследования частота послеоперационных осложнений составила 27%, а летальность – 2,7%. При этом 5-летняя выживаемость больных муцинозными опухолями после полной циторедукции составила 86%, при гибридной патологии 5-летняя выживаемость составила 50%. Этот же показатель у пациентов после неполной циторедукции составил 20%, а показатель 10-летней выживаемости – 0 %. Анализ полученных результатов позволил автору сделать вывод о том, что циторедуктивная хирургия и периоперационная (в том числе внутрибрюшная) химиотерапия должны использоваться для лечения отдельных групп больных, в первую очередь с диссеминированными опухолями червеобразного отростка, а также толстой кишки и желудка.

Одним из наиболее значимых направлений развития технологии циторедуктивной хирургии стало изучение проблемы диссеминации опухолевых клеток в ходе вмешательства, вызванной некорректной техникой выполнения перитонэктомии. В 2000 году данную проблему впервые озвучил профессор Р.Н. Sugarbaker, который подчёркивал принципиальную важность тщательного соблюдения определенных требований к технике перитонэктомии, которые напрямую определяют вероятность диссеминации опухоли в ходе циторедуктивной операции. Р.Н. Sugarbaker отмечал, что «то, чего не видит хирург, убивает пациента». В качестве обязательных условий для достижения успеха в ходе

циторедуктивного оперативного вмешательства автор отмечал широкую экспозицию операционного поля, идеальный гемостаз, негативный край резекции, адекватную лимфодиссекцию и грамотное применение периоперационной внутрибрюшинной химиотерапии [13]. В этом же году более детально данную проблему в своих исследованиях изучали S.R. Pestieau et al., анализируя случаи распространения псевдомиксомы брюшины в плевральную полость при выполнении субдиафрагмальной перитонэктомии [14].

В этой связи одной из наиболее значимых работ, посвящённых изучению применения тотальной перитонэктомии, стала статья коллектива учёных из Японии во главе с профессором Т. Fujimura в 2000 году. Авторы изучали эффективность сочетанного применения интраперитонеальной химиотерапии и субтотальной перитонэктомией в лечении пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке органов желудочно-кишечного тракта. Т. Fujimura et al. детально описали и обосновали особенности техники выполнения ряда этапов комбинированного оперативного вмешательства при канцероматозе брюшины: резекции желудка, толстой и тонкой кишок, спленэктомии, холецистэктомии и париетальной перитонэктомии. Кроме того, в данном исследовании 1-летняя и 2-летняя выживаемость пациентов составила 57% и 21%, соответственно [15].

Таким образом, доказанное влияние качества оперативной хирургии и соблюдения разработанных принципов осуществления перитонэктомии на частоту рецидива канцероматоза брюшины явилось достаточным основанием для дальнейшего поиска путей улучшения отдаленных результатов лечения больных данной категории. Одним из наиболее перспективных направлений стало внедрение в клиническую практику тактики повторных циторедуктивных операций «second-look surgery» по поводу рецидивов заболевания. В 2001 году J. Esquivel et al. оценили результаты повторной перитонэктомии у 98 пациентов: 5-летняя выживаемость составила 73%, в то время, как у 223 пациентов, не подвергавшихся повторной операции, данный показатель составил 68%. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что необходимо регулярно обследовать пациентов, подвергшихся хирургическому лечению канцероматоза брюшины, с целью определить кандидатов для повторной циторедукции в случае возникновения у них рецидива [16].

В 2004 году профессор Р. Sugarbaker выпускает серию из двух статей [17,18]. В этих исследованиях автор подробно описывает и анализирует агрессивный характер протекания рака желудочно-кишечного тракта при развитии канцероматоза с метастазами в лимфатических узлах и печени или в виде изолированной поверхностной диссеминации по брюшине, что в значительной мере ухудшает качество жизни пациентов и влияет на вероятность развития таких осложнений, как кишечная непроходимость, перфорация кишечника с образованием свищей. Очевидный интерес представляет обсуждаемый автором в рамках изучения основных механизмов распространения

опухолевых клеток феномен «метастатической неэффективности», впервые описанный L. Weiss [19]. Его суть заключается в том, что несмотря на бесчисленное количество клеток, находящихся в портальном кровотоке, метастазы в печени могут не возникать. Напротив, раковые клетки с большей эффективностью распространяются в брюшной полости с течением асцитической жидкости, вследствие ятрогенной диссеминации, а также при механическом контакте поражённых опухолевым процессом подвижных органов брюшной полости (тонкая кишка, аппендикулярный отросток и др.) с интактными соседними органами и париетальной брюшиной [19]. Основываясь на изложенных механизмах распространения опухоли, P. Sugarbaker констатирует, что основным методом проведения перитонэктомии должна являться электропоративная хирургия, которая позволяет предупредить ятрогенную диссеминацию. Во второй части статьи автор описывает технологию проведения интраоперационной химиотерапии, механизмы её противоопухолевого действия, а также уточняет критерии отбора пациентов для выполнения перитонэктомии.

Другим, закономерно развивавшимся направлением стала разработка протоколов анестезиологического обеспечения циторедуктивных технологий, в том числе перитонэктомии и внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии [20]. В 2009 году группа японских исследователей во главе с профессором M. Satani предложила порядок проведения гемотрансфузионной терапии у пациентов с массивной кровопотерей, ассоциированной с выполнением перитонэктомии [21]. Кроме того, в этот период активно изучались клинические факторы риска периоперационной токсичности и смертности у пациентов с рецидивом канцероматоза брюшины, перенёсших циторедуктивные операции и интраоперационную химиотерапию, с целью совершенствования селекции пациентов. Авторы предложили разделять осложнения на пять классов: I класс – ограниченная токсичность, II класс – необходимость медицинского вмешательства, III класс – необходимость инвазивного вмешательства, IV класс – необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии и V класс – смерть пациентов во время пребывания в стационаре [22].

В 2012 году D. Baratti et al. показали, что тотальная перитонэктомия существенно увеличивает 5-летнюю выживаемость при лечении пациентов с диффузной злокачественной мезотелиомой брюшины [23]. В дальнейшем в 2014 году N. Tsilimparis et al. опубликовали статью, в которой изучили качество жизни пациентов после проведения циторедуктивного лечения в комбинации с химиотерапией. Авторы показали, что восстановление элементов качества жизни до исходного уровня произошло через 6-12 месяца после операции. Исследователи сделали вывод в том, что снижение качества жизни пациентов после циторедуктивной операции с применением внутрибрюшной гипертермической химиотерапии не является аргументом, чтобы отказать им в хирургическом лечении [24].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о динамичном развитии и успешном внедрении циторедуктивной технологии в лечение больных канцероматозом брюшины в конце XX и начале XXI века. Убедительно была продемонстрирована высокая эффективность перитонэктомии в сочетании с интраоперационной химиотерапией в лечении пациентов с псевдомиксомой и мезотелиомой брюшины [25,26]. Детальная разработка новых оперативных подходов к выполнению этапов перитонэктомии и химиотерапии, определение прогностических факторов и факторов риска, совершенствование диагностических методик во многом определили значительное улучшение непосредственных и отдаленных результатов комплексного лечения больных первичными и метастатическими опухолями брюшины [27,28,29,30].

Одним из наиболее важных направлений, разработка которых обеспечила улучшение результатов применения циторедуктивных технологий, стал отбор пациентов с канцероматозом брюшины для оперативного вмешательства. В 1995 году профессор Р.Н. Sugarbaker впервые обратил внимание на необходимость селекции больных для выполнения перитонэктомии. Он выделял три фактора отбора пациентов: низкий уровень злокачественности опухоли, отсутствие метастазов в лимфатических узлах и малый объём опухоли. Наличие этих критериев, по его мнению, существенно увеличивало безрецидивную выживаемость и являлось предикторами возможного полного излечения пациентов с канцероматозом брюшины колоректального происхождения [31].

В 1998 году группа исследователей под авторством всё того же профессора Р. Sugarbaker сформулировала три основных принципа планирования успешного лечения перитонеального канцероматоза и саркоматоза. Во-первых, необходима тщательная селекция пациентов с изолированным поверхностным опухолевым обсеменением брюшины; во-вторых, в ходе перитонэктомии масса опухоли должна быть уменьшена до максимально возможного минимума; в-третьих, необходимо проведение внутрибрюшной и/или системной химиотерапии для полного выздоровления или надежного предупреждения рецидива опухоли [32].

Одним из критериев отбора пациентов для циторедуктивной хирургии и является индекс перитонеального канцероматоза - PCI [33]. F. Bozzetti et al. считают целесообразным проведение перитонэктомии в сочетании с внутрибрюшной гипертермической химиоперфузией в случае выявления операбельной опухоли желудка и при индексе PCI не более 10 [34]. Для колоректального рака при $PCI \leq 19$ статистически значимая вероятность выполнения оптимального хирургического вмешательства выше, чем при $PCI > 19$ [35]. На основе анализа результатов проведённого лечения 523 пациентов с раком колоректального происхождения в 23 центрах в период с 1990 года до 2007 года было показано, что пятилетняя выживаемость составила 44% у больных с индексом $PCI < 6$ баллов и снизилась до 7% с индексом PCI более 19. Таким образом, в 2010 году D. Elias et al. рассматривают

PCI ≥ 20 в качестве относительного противопоказания для применения циторедуктивной технологии при канцероматозе колоректального происхождения [36]. В исследовании А.В. Шелихова с соавторами в 2019 году у больных раком яичника с PCI ≤ 14 первым этапом выполнялась оптимальная циторедукция. При индексе PCI > 14 , лечение начиналось с 3 курсов неоадьювантной химиотерапии, затем выполняли циторедуктивную операцию [37]. В других исследованиях пороговое значение PCI составлял 15 баллов [38].

Некоторые исследователи подчеркивают, что пациентам следует выполнять циторедуктивные оперативные вмешательства и внутрибрюшную химиотерапию в случаях полного ответа на химиолучевую терапию или частичного ответа, стабилизации процесса после первых 2 циклов неоадьювантной химиотерапии [39]. PCI ниже порогового уровня в 6 баллов после неоадьювантной внутрибрюшинной и системной химиотерапии (NIPS), отрицательные результаты цитологического исследования после системной терапии были определены авторами в качестве показаний для комплексного лечения. Пациентов, имеющих эти критерии, следует рассматривать как кандидатов для циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии [40].

Критериями, препятствующими применению циторедуктивных технологий у больных канцероматозом брюшины, являются плохой соматический статус (ECOG > 2), возраст 70 лет и старше, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний, вовлечение в процесс корня брыжейки тонкой кишки, массивное поражение забрюшинного пространства с вовлечением в опухолевый процесс сосудов, тяжёлое поражение капсулы поджелудочной железы и тонкой кишки, требующее резекции более чем 2/3 от общей её длины, нерезектабельные метастазы в печени или наличие экстраперитонеальных метастазов [41].

P. Sugarbaker в 2011 году публикует статью, в которой подчеркивает важность отбора пациентов с колоректальным рецидивирующим раком для повторного хирургического вмешательства, по причине того, что некачественная селекция может привести к неполному удалению опухолевой ткани и лишь ухудшить общее состояние и качество жизни больного, а в ряде случаев привести к летальному исходу [42]. С этой целью автор предлагает данную категорию пациентов разделять на три группы:

- пациенты с высоким риском локорегионарного рецидива рака;
- пациенты с повышенным показателем ракового эмбрионального антигена в крови;
- пациенты с симптомами рецидива онкологического заболевания.

Также профессор P. Sugarbaker определил противопоказания к проведению этапного оперативного лечения, отнеся к ним:

- наличие у пациента более четырёх метастазов в печени или неоперабельных метастазов;

- наличие у пациентов серьезных сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность и др.);
- наличие у пациента в анамнезе низкой локализации рака прямой кишки с его рецидивом в месте резекции.
- наличие у пациентов системных заболеваний (в первую очередь заболеваний костного мозга или множественных метастазов в лёгких).

Для выявления противопоказаний автор предлагает выполнять пациентам компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и таза, а также позитронно-эмиссионную томографию. Одним из важных условий для проведения повторной операции автор предлагает считать время с момента первой операции не более одного года.

По мнению R.C. Auer в 2020 году циторедуктивные оперативные вмешательства и внутрибрюшную химиотерапию следует выполнять тем больным, у которых получен частичный или полный ответ на неоадьювантную химиотерапию и выдержан оптимальный временной интервал [43]. При этом подчеркивается нецелесообразность выполнения внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии у пациентов с индексом полноты циторедукции CC – 2 и CC – 3 [44].

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время существуют различные мнения о принципах селекции пациентов и отсутствуют чёткие общепринятые клинично-инструментальные критерии отбора больных перитонеальным канцероматозом для выполнения циторедуктивных вмешательств и внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии.

Отдельного обсуждения заслуживает проблема выбора объёма перитонэктомии у больных канцероматозом брюшины. Необходимо отметить, что однозначного отношения к тотальной (полной) перитонэктомии в мировой литературе до сих пор не сформировалось. Часть исследователей придерживается мнения, что тотальную перитонэктомию необходимо включить в стандарт циторедуктивных операций при канцероматозе брюшины вследствие опухолей женских половых органов и колоректального рака. Другие авторы считают, что подобный объём операции применим лишь при мезотелиомах брюшины, в то время как при метастазах колоректального рака и рака яичников следует удалять только поражённые участки брюшины.

В целях обоснования объёма перитонэктомии были изучены патогенетические механизмы развития канцероматоза. В настоящее время существует три наиболее распространённые модели патогенеза канцероматоза брюшины, которые не исключают друг друга [25].

Самой популярной моделью патогенеза является имплантационная теория распространения опухолевых клеток, которые отшелушиваются (самопроизвольно или ятрогенно) от первичной опухоли и обсеменяют брюшную полость, подчиняясь трем факторам: гравитации, перистальтике и

отрицательному давлению [45,46]. С помощью белков клеточной адгезии опухолевые клетки фиксируются к мезотелию и инвазируют его [47,48]. Другой вариант реализации данной модели – транслимфатический – на поверхности брюшины обнаружены «лимфатические устья», через которые жизнеспособные опухолевые клетки проникают в брюшину и ее лимфатическую систему [49,50].

Вторая модель - это образование первичной опухоли брюшины, в частности мезотелиомы брюшины, патогенез которой малоизучен [51].

Третья модель – независимое образование опухолей органа и опухолей брюшины. В исследованиях J. Gu et al. в 2001 году было показано, что низкоккачественные опухоли яичника и опухоли брюшины, полученные от одних и тех пациентов, имели разное происхождение [52].

Из вышеперечисленного следует, что при опухолях, развивающихся по второй и третьей патогенетической модели, в соответствии с принципами абластики, необходимо полное удаление брюшины. В случае развития опухоли в соответствии с первой моделью, данная рекомендация не так очевидна. При трансмезотелиальном механизме необходимости в тотальной перитонэктомии нет, так как поражается только определённый участок брюшины, в тоже время при транслимфатическом механизме существует вероятность обсеменения всей лимфатической системы брюшины [53]. К тому же, несмотря на то, что для различных опухолей характерны разные механизмы развития канцероматоза брюшины, некоторые авторы подчеркивают, что вышеописанные модели не являются взаимоисключающими [51]. Следовательно, для повышения эффективности комплексного лечения необходимо выполнять тотальную перитонэктомию.

Данное заключение во многом подтверждается результатами клинических исследований. Так в 2012 году D. Baratti et al. опубликовали результаты контролируемого исследования, в котором сравнивали эффективность тотальной перитонэктомии при диффузной злокачественной мезотелиоме брюшины, сравнивая её результаты с исходами частичной перитонэктомии. Авторы установили, что пятилетняя выживаемость у группы, которой проводилась тотальная перитонэктомия в 1,5 раза выше, чем у группы с частичной перитонэктомией, а десятилетняя - в 2,5 раза. При этом, исследователи отмечают, что разницы в частоте послеоперационных осложнений и летальности, а также в качестве жизни больных не было зарегистрировано. Однако авторы сообщают, что операции с применением тотальной перитонэктомии в среднем на 80 минут длительнее [23].

В 2021 году были опубликованы трёхлетние исследования Snita Sinukumar et al. В данном исследовании у пациентов с III-IV стадиями рака яичника применяли принцип интервальной циторедуктивной хирургии (неoadъювантная химиотерапия – хирургия+химиоперфузия – адъювантная химиотерапия). В одной группе пациентов при этом проводили частичную

перитонэктомии, в другой – тотальную. Общая трехлетняя выживаемость в группе тотальной перитонэктомии составила 95%, в группе частичной – 70,8%. При этом авторы указывают, что в 23,3% случаев в группе тотальной перитонэктомии были обнаружены опухолевые клетки на визуально интактной брюшине [54]. Необходимо отдельно отметить, что тотальная перитонэктомия не оказывает какого-либо влияния на фармакокинетику противоопухолевых препаратов при проведении внутрибрюшинной гипертермической химиоперфузии [55].

Что касается частоты послеоперационных осложнений при выполнении перитонэктомии, то большинство авторов единодушны в своей оценке. Очевидно, что для достижения полной циторедукции необходимо выполнение комбинированного оперативного вмешательства, которое характеризуется высокой травматичностью и длительностью. Вследствие этого частота послеоперационных осложнений и летальности после циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии остаются высокими, что составляет одну из актуальных и во многом нерешенных проблем хирургического лечения перитонеального канцероматоза. Кроме того, авторы отмечают закономерное увеличение длительности послеоперационного периода и, как следствие, периода пребывания больных в стационаре [56].

Наиболее часто развиваются различные гастроинтестинальные осложнения: тошнота, рвота, диарея, несостоятельность кишечных анастомозов, перфорация стенки кишки, внутрибрюшные абсцессы, послеоперационный панкреатит, кишечные, панкреатические и желчные свищи, ранняя послеоперационная тонкая кишечная непроходимость, лимфоррея и другие [57]. Их частота варьирует от 4,5 до 19%, при этом несостоятельность анастомозов выявляется у 8–12% больных [57,58,59].

Существуют две точки зрения на связь циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной химиоперфузии и частоты несостоятельности анастомозов. В проведенном исследовании J.T. Wiseman et al. в 2020 году доказали, что технические факторы (аппаратный, ручной анастомоз), сроки наложения анастомоза и внутрибрюшная химиотерапия не оказывали значимого влияния на частоту несостоятельности анастомозов [58]. Напротив, Casado-Adam et al. в 2011 году получили противоположные результаты: внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия может увеличивала частоту несостоятельности анастомозов и частоту развития других желудочно-кишечных осложнений [57].

В экспериментальной работе J. O. W. Pelz et al. в 2007 году изучили влияние внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии на заживление толстокишечных анастомозов и отметили её очевидное отрицательное влияние, при этом последовательность выполнения перфузии и формирования анастомоза значения не имела [60].

Частота респираторных осложнений составляет около 10% [59,61]. У больных, перенесших перитонэктомию, в первую очередь диафрагмальную, в послеоперационном периоде отмечен повышенный риск возникновения пневмонии, и частота осложнений колеблется от 3,2% до 10,8% [59,61].

Гематологические осложнения после циторедуктивных оперативных вмешательств и химиоперфузии встречаются у 14-20% больных и чаще всего представлены нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией. Частота нейтропении варьирует от 2 до 10%. Применение митомицина сопровождается панцитопенией у 4-39% больных и проявляется в среднем через 7 дней после операции.

Тромбоэмболические осложнения часто возникают и увеличивают смертность у пациентов перитонеальным канцероматозом, которыми выполняли циторедуктивную хирургию и химиоперфузию. В результате анализа опубликованной литературы было установлено, что венозная тромбоэмболия у больных данной категории встречается в 11-15 % случаев, а частота легочной тромбоэмболии колеблется от 0,5% до 12,8% [62]. Наиболее часто венозные тромбозы встречаются в портальной системе (5,7%), в системе легочной артерии - в 5,2% случаев и в глубоких венах конечностей – 2,6% наблюдений. Кроме того, отмечено, что из них 80,8% были выявлены после выписки из стационара [63].

Послеоперационная летальность и частота послеоперационных осложнений у пациентов с перитонеальным канцероматозом по данным авторов колеблется от 2,7% до 8,6 % и от 24,5% до 60,7 %, соответственно [8,12,65,66,67].

В случае развития осложнений перитонеального канцероматоза непосредственные результаты имеют очевидную отрицательную тенденцию. При выполнении паллиативных оперативных вмешательств у больных острой кишечной непроходимостью канцероматозного генеза послеоперационные осложнения встречаются от 34 до 63,6% наблюдений, а летальность достигает 20,8 - 54,4% [65,68].

Таким образом, проблема хирургического лечения больных канцероматозом брюшины в настоящее время имеет очевидную клиническую актуальность, что обуславливает очевидную целесообразность её дальнейшего изучения и совершенствования циторедуктивных технологий в рамках комплексной терапии больных перитонеальным канцероматозом.

Список литературы

1. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Annals of surgery*. 1995;221(1):29-42.
2. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Cancer Treat Res*.1996;82:235-253.
3. Griffiths C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Mongr*. 1975;42:101-104.
4. Hacker N.F., Berek J.S., Lagasse L.D., et al. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1983; 61(4):413-420.
5. Joyeux H., Szawlowski A.W., Saint-Aubert B., et al. Aggressive region surgery for advanced ovarian carcinoma. *Cancer*. 1986;57(1):142-147.
7. Fujimura T., Yonemura Y., Fujita H., et al. Dual Arterial Infusion Chemotherapy, Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion, and Total Parietal Peritonectomy for Peritoneal Dissemination in Gastric Cancer. *Gan to Kagaku Ryoho*. 1994; 21(13): 2335-2337.
8. Averbach A.M., Sugarbaker P. Recurrent Intrabdominal Cancer with Intestinal Obstruction. *Int Surg*. 1995;80(2):141-146.
9. Fujimura T., Yonemura Y, Nakagawara H, et al. Chemohyperthermic Peritoneal Perfusion and Subtotal Peritonectomy for Peritonitis Carcinomatosa in Gastroenteric Cancer. *Gan to Kagaku Ryoho*. 1995;22 (11):1610-1612.
10. Sugarbaker P. Complete Parietal and Visceral Peritonectomy of Pelvis for Advanced Primary and Recurrent Ovarian Cancer. *Cancer Treat Res*. 1996;81:75-87.
11. Sugarbaker P. Management of peritoneal surface malignancy using intoperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 1999; 384(6):576-587.
12. Sugarbaker P. Result of treatment of 385 patients with peritoneal surface of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(8):727-731.
13. Sugarbaker P. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *J Nippon Med Sch*. 2000;67(1):5-8.
14. Pestieau S.R., Esquivel J., Sugarbaker P. Pleura extension of mucinous tumor in patient with pseudomyxoma peritonei syndrome. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(3):199-203.
15. Fujimura T. Subtotal peritonectomy with chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal carcinomatosa in gastrointestinal cancer. *Oncol Rep*. 2000; (4):809-814.
16. Esquivel J., Sugarbaker P. Second-look surgery in patients with peritoneal dissemination from appendiceal malignancy: analysis of prognostic factors in 98 patients. *Ann Surg*. 2001;234(2):198-205.
17. Sugarbaker P. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer: Part 1. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18(1):51-59.

18. Sugarbaker P. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer: Part 2. Oncology (Williston Park). 2004;18(2):207-219.
19. Weiss L. Metastatic inefficiency: Causes and consequence. Cancer Rev. 1986;3:1-24.
20. Perez J., Rodriguez M.J., Campana O., et al. Anesthetic management for scheduled peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 20 patients. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2006;53(9):550-555.
21. Satani M., Oomae N., Tomita A., et al. Blood transfusion for massive hemorrhage associated with scheduled peritonectomy for pseudomyxoma peritonei and peritoneal dissemination. Masui. 2009;58(4):432-437.
22. Saxena A., Yan T.D., Morris D.L. Critical assessment of preoperative and operative risk factors for complications after iterative peritonectomy procedures. Eur J Surg Oncol. 2010;36(3):309-314.
23. Baratti Dario, Shigeki Kusamura, Antonello Domenico Cabras, Marcello Deraco. Cytoreductive surgery with selective versus complete parietal peritonectomy followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a controlled study. Annals of surgical oncology. 2012;19(5):1416-1424.
24. Tsilimparis N., Bockelmann C., Raue W., et al. Quality of life in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is it worth the risk?. Ann Surg Oncol. 2013;20(1):226-232.
25. Adrian Bartos, Dana Bartos, Stoian Raluca, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis: Our Intial Experience. Chirurgia. 2019;114(2):222-233.
26. Alzahrani N, Ferguson JS, Valle SJ, Liauw W, Chua T, Morris DL. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: long-term result at St George Hospital, Australia. ANZ J Surg. 2016;86(11):937-941.
27. Arjona-Sanchez A., Rufain-Pena S., Artiles M., et al. Residual tumour less than 0.25 centimeters and positive lymph nodes are risk factors for early relapse in recurrent ovarian peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery, HIPEC and systemic Chemotherapy. Int J Hyperthermia. 2018;34(5):570-577.
28. Nagata H., Ishihara S., Hata K., et al. Survival and prognostic factors for methachronous peritoneal metastasis in patients with colon cancer. Ann Surg Oncol. 2017;24(5):1269-1280.
29. Sugarbaker P, Sardi A, Brown G, Dromain C, Rousset P, Jelinek JS. Concering CT features used to select patients for treatment of peritoneal metastases, a pictoral assay. Int J Hyperthermia. 2017;33(5):497-504.
30. Izquierdo F., Sherman S.K., Schuitevoerder D., Turga K.K. Modern surgical Techiques in cytoreductive surgery. J Gastrointest Surg. 2019;24(2):454-459.

31. Sugarbaker P. Patient selection and treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal and appendiceal cancer. *World J Surg.* 1995;19(2):235-240.
32. Sugarbaker P. Intraperitoneal Chemotherapy and Cytoreductive Surgery for Prevention and Treatment of Peritoneal Carcinomatosis and Sarcomatosis. *Semin Surg Oncol.* 1998;14 (3):254-261.
33. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010;2(1):31–35.
34. Bozzetti F., Yu W., Baratti D., Kusamura S., Deraco M. Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):273-276.
35. Verwaal V.J., van Tinteren H., Ruth S.V., Zoetmulder F.A. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2004;85(2):61-67.
36. Elias D., Gilly F., Boutitie F., et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):63-62.
37. Шелехов А. В., Дворниченко В.В., Радостев С.И. и др. Циторедуктивные операции в лечении рака яичников 3С стадии: сравнительный анализ результатов //Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – №. 1. – С. 142-146.
38. Берлев И. В., Беляев А. М., Карачун А. М., и др. Циторедуктивные операции с перитонэктомией у больных раком яичников: технические аспекты и непосредственные результаты //Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. – №. 3. – С. 345-352.
39. Koole S.N., van Driel W.J., Sonke G.S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: The heat is on. *Cancer.* 2019;125 suppl 24:4587-4593.
40. Yonemura Y., Canbay E., Li Y. et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(8):1123-1131.
41. Enblad M., Ghanipour L., Cashin P.H. Prognostic scores for colorectal cancer with peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, *International Journal of Hyperthermia.* 2018;34(8):1390-1395.
42. Sugarbaker P. Second-look surgery for colorectal cancer: revised selection and new treatment options for greater success. *Int J Surg Oncol.* 2011:1-8.
43. Auer RC, Sivajohanathan D, Biagi J, Conner J, Kennedy E, May T. Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2020;127:76-95.
44. Harmon R.L., Sugarbaker P.H. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 2005;2(1):1-10.

45. Kostić Z., Ćuk V., Bokun R., et al. Detection of free cancer cells in peritoneal cavity in patients surgically treated for gastric adenocarcinoma. *Vojnosanitetski pregled*. 2006;63(4):349-356.
46. Yonemura Y., Nojima N, Kaji M, et al. E-cadherin and urokinase-type plasminogen activator tissue status in gastric carcinoma. *Cancer*. 1995;76(6):941-953.
47. Jayne D.G., O'Leary R., Gill A., Hick A., et al. A three-dimensional in-vitro model for the study of peritoneal tumour metastasis. *Clinical & experimental metastasis*. 1999;17(6):515-523.
48. Jayne D.G. The molecular biology of peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2003;32(2):219-225.
49. Sacchi G., Di Paolo N., Venezia F., Rossi A., et al. Possible role of milky spots in mesothelial transplantation. *The International journal of artificial organs*. 2007;30(6):520-526.
50. Yonemura Y., Kawamura T., Bandou E., Tsukiyama G., et al. The natural history of free cancer cells in the peritoneal cavity. *Advances in peritoneal surface oncology*. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2007:11-23.
51. Kusamura S., Baratti D., Zaffaroni N., Villa R., et al. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010;2(1):12-18.
52. Gu J., Roth L.M., Younger C., Michael H., et al. Molecular evidence for the independent origin of extra-ovarian papillary serous tumors of low malignant potential. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(15):1147-1152.
53. Coccolini F., Gheza F., Lotti M., Virzì S., et al. Peritoneal carcinomatosis. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(41):6979-6994.
54. Sinukumar S., Rajan F., Mehta S., Damodaran D., et al. A comparison of outcomes following total and selective peritonectomy performed at the time of interval cytoreductive surgery for advanced serous epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer—A study by INDEPSO. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021;47(1):75-81.
55. De Lima Vazquez V, V Stuart O.A., Mohamed F., Sugarbaker P.H. et al. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2003;52(2):108-112.
56. Günakan E., Tohma Y.A., Tunç M., Akıllı H., Şahin H., Ayhan A. Factors associated with surgical morbidity of primary debulking in epithelial ovarian cancer //Obstetrics & Gynecology Science. 2020;63(1):64-71.
57. Casado-Adam A., Alderman R., Stuart O.A., Chang D., Sugarbaker PH. Gastrointestinal complications in 147 consecutive patients with peritoneal surface malignancy treated by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:1–10.

58. Wiseman J.T., Kimbrough C., Beal E.W., et al. Predictors of Anastomotic Failure After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Does Technique Matter? *Ann Surg Oncol.* 2020;27(3):783-792.
59. Youssef H., Newman C., Chandrakumaran K. et al. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin. *Diseases of the Colon and Rectum.* 2011;54(3):293–299.
60. Pelz J.O.W, Doerfer J., Decker M. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) decrease wound strength of colonic anastomosis in a rat model. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(8):941–947.
61. Preti V., Chang D., Sugarbaker P.H. Pulmonary Complications following Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy in 147 Consecutive Patients. *Gastroenterology research and practice* 2012;2012:635314
62. Li X.B., Peng K.W., Ji Z.H. et al. Prevention of venous thromboembolism after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Development of a physiotherapy program. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619890415.
63. Rottenstreich A., Kalish Y., Kleinstern G. et al. Factors associated with thromboembolic events following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2017;116(7):914-920.
64. Glehen O., Osinsky D., Cotte E., et al. Intraperitoneal Chemotherapy using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(8):863-869.
65. Балюра О.В. Современные подходы к лечению острой кишечной непроходимости карциноматозного генеза в лечебных учреждениях Министерства обороны Российской Федерации: Дис. ...канд. мед. Наук: 14.01.17 Хирургия/ С.-петерб. ВмедА, 2012, 152.
66. Гринев М. В. Циторедуктивная хирургия. — М.: «Гиппократ», 2003. - 92 с.
67. Доманский А. А., Карачун А. М., Абдукеримова А. Б., и др. Структура послеоперационных осложнений после перитонэктомии с мультиорганными резекциями и внутрибрюшной химиоперфузией у больных с перитонеальным канцероматозом / Сборник тезисов VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020»; Санкт-Петербург, 25–28 июня 2020 г. — Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2020. – С. 27.
68. Сизоненко Н.А. Программа ускоренного выздоровления в хирургическом лечении больных острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза: Дис. ...канд. мед. Наук: 14.01.17 Хирургия/ С.-петерб. ВмедА, 2019, 147.