

## **Циторедуктивная хирургия и гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия при колоректальном раке и раке яичников: наш опыт и перспективы нового метода**

**А. В. Малиновский, В. В. Грубник, И. З. Гладчук**  
Одесский национальный медицинский университет

## **Cytoreductive surgery and hyperthermal intraperitoneal chemoperfusion in colorectal cancer and cancer of ovaries: our experience and perspectives of a new method**

**A. V. Malynovskyi, V. V. Grubnik, I. Z. Gladchuk**  
Odessa National Medical University

### **Реферат**

**Цель.** Изучение результатов применения циторедуктивных операций и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии для лечения канцероматоза при колоректальном раке и раке яичников.

**Материалы и методы.** У 10 пациентов с колоректальным раком (6 мужчин и 4 женщины) были выполнены перитонэктомия, диатермоабляция имплантов висцеральной брюшины. Среднее значение индекса перитонеального канцероматоза 18 (14 – 21). У 11 пациенток с раком яичников были выполнены пангистерэктомия, перитонэктомия, оментэктомия, абляция имплантов висцеральной брюшины. Среднее значение индекса перитонеального канцероматоза 16 (12 – 20). В ходе гипертермической химиоперфузии использовался оксалиплатин.

**Результаты.** Полная и оптимальная циторедукция (степень CC0–CC1 по классификации П. Х. Шугабейкера) достигнута у 5 пациентов, субоптимальная (степень CC2) – у 10, неоптимальной (степень CC3) циторедукция была у 6 пациентов. Интраоперационных осложнений не отмечено. Послеоперационные осложнения возникли у 5 (23,8%) пациентов: инфицирование ран, затяжной парез кишечника, эпизод частичной кишечной непроходимости. Из 10 пациентов с колоректальным раком 5 умерли в сроки от 9 до 12 мес. Однолетний барьер пережили 45,5% пациентов. Из 11 пациенток с раком яичников 7 умерли в сроки от 6 до 24 мес. Однолетний барьер пережили 36,4% пациенток.

**Выводы.** У пациентов с колоректальным раком медиана выживаемости составила 12 мес, у пациенток с раком яичников – 18 мес. Циторедуктивные операции и гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия являются перспективным методом для повышения выживаемости больных с канцероматозом при условии проведения их отбора.

**Ключевые слова:** циторедуктивная хирургия; гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия; колоректальный рак; рак яичников; перитонеальный канцероматоз.

### **Abstract**

**Objective.** Studying of results of the cytoreductive operations and hyperthermal intraperitoneal chemoperfusion application for treatment of canceromatosis in colorectal cancer and ovarian cancer.

**Materials and methods.** In 10 patients, suffering colorectal cancer (6 men and 4 women) were performed peritonectomy, diathermo-ablation of implants, made from visceral peritoneum. Average value of the peritoneal canceromatosis index have constituted 18 (14 – 21). In 11 patients, suffering ovarian cancer, panhisterectomy, peritonectomy, omentectomy, and ablation of the visceral peritoneum implants was conducted. Median value of the peritoneal canceromatosis index was 16 (12 – 20). For hyperthermal intraperitoneal chemoperfusion oxaliplatin was used.

**Results.** Complete and optimal cytoreduction (degree CC0–CC1 in accordance to classification of P. H. Sugarbaker) was achieved in 5 patients, while suboptimal one (degree CC2) – in 10, and nonoptimal (degree CC3) cytoreduction – in 6 patients. Intraoperative complications were absent. Postoperative complications have occurred in 5 (23.8%) patients: the wound infection, persisting ileus, episode of partial ileus. Of 10 patients, suffering colorectal cancer, 5 died in 9–12 mo. One-year barrier have had survived 45.5% patients. Of 11 women–patients, suffering ovarian cancer, 7 died in 6–24 mo. One-year barrier have had survived 36.4% women–patients.

**Conclusion.** In patients, suffering colorectal cancer, the survival median was 12 mo, while in the women–patients, suffering ovarian cancer – 18 mo. Cytoreductive operations and hyperthermal intraperitoneal chemoperfusion constitute perspective method for the survival enhancement in patients, suffering canceromatosis, but only if their selection was organized.

**Keywords:** cytoreductive surgery; hyperthermal intraperitoneal chemoperfusion; colorectal cancer; ovarian cancer; peritoneal canceromatosis.

В последние десятилетия в западном мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком (КРР). Несмотря на постоянные попытки улучшить раннюю диагностику рака прямой и ободочной кишок с

помощью скрининговых программ, в том числе колоноскопии, частота запущенных форм заболевания все еще остается высокой, особенно в Украине. Хотя механизмами прогрессии КРР чаще всего являются метастазы в пе-

чени или местный рецидив, встречаются пациенты с перитонеальным канцероматозом. В последнее время системная химиотерапия и таргетная терапия KPP значительно шагнули вперед, увеличив медиану выживаемости больных в 2 – 3 раза. Поэтому применение цитостатиков можно расценивать как перспективный метод и в комплексном лечении канцероматоза при KPP [1, 2]. Циторедуктивная терапия сама по себе также доказала возможность увеличения медианы выживаемости у таких пациентов [1, 2].

Рак яичников – это тоже одно из часто встречающихся новообразований, и для него канцероматоз характерен в принципе. Причем первые клинические проявления рака яичников очень часто связаны именно с канцероматозом. В то же время канцероматоз при раке яичников носит первичный характер и лишь отчасти является признаком запущенного процесса (III стадии). Обычно поражается тазовая брюшина, большой сальник. Поэтому, помимо пангистерэктомии, стандартом предусмотрено иссечение участков тазовой брюшины и оментэктомия. Однако тотальная перитонэктомия, особенно в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией (hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion – HIPEC), способна значительно улучшить результаты лечения этих пациенток [3, 4].

Цель исследования: анализ нашего первого опыта применения циторедуктивной хирургии и HIPEC при KPP и раке яичников, а также обзор современной литературы, в том числе о перспективах развития этого метода.

#### Материалы и методы исследования

Циторедуктивные операции и HIPEC выполнялись на клинических базах трех кафедр Одесского национального медицинского университета: в отделении эндоскопической и онкологической хирургии и отделении гинекологии Многопрофильного медицинского центра Университетской клиники (базы кафедры роботизированной и эндоскопической хирургии и кафедры акушерства и гинекологии соответственно), а также в отделении хирургии Одесской областной клинической больницы (база кафедры хирургии №1). В Многопрофильном медицинском центре Университетской клиники было прооперировано 6 больных: 2 – с KPP и 4 – с раком яичников. Один пациент с KPP, 38 лет, ранее перенес резекцию поперечной ободочной кишки по поводу N–позитивной G3–аденокарциномы; обратился за помощью через 6 мес в связи с повышением уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА) с признаками канцероматоза и асцита при компьютерной и позитронно–эмиссионной томографии. Индекс перитонеального канцероматоза (peritoneal carcinomatosis index – PCI) 18. Другой пациент с KPP, 43 года, ранее перенес обструктивную резекцию ректосигмоидного изгиба по Гартману по поводу кишечной непроходимости на фоне G2–темноклеточной аденокарциномы с трансмуральным поражением кишки; обратился за помощью через 3 мес в связи с повышением уровня РЭА,

признаками канцероматоза и минимального асцита при компьютерной томографии. PCI 20. У всех 4 пациенток с раком яичников были асцит и высокие уровни онкомаркера СА–125; у всех 4 пациенток диагностирована аденокарцинома. Диагноз до операции верифицирован цитологически. Сроки от начала заболевания – 3 – 7 мес. На базе Одесской областной клинической больницы были прооперированы 15 больных: 8 – по поводу KPP и 7 – по поводу рака яичников. Средний возраст больных с KPP составил 47 лет (38 – 62 года). Среди пациентов было 6 мужчин и 4 женщины. Среднее значение PCI 18 (14 – 21). Средний возраст пациенток с раком яичников составил 55 лет (49 – 63 года). Среднее значение PCI 16 (12 – 20).

Оперативное лечение заключалось в выполнении циторедуктивной операции и проведении сеанса HIPEC. Объем циторедуктивной операции варьировал в зависимости от распространенности процесса и уровня PCI. Циторедуктивная операция при KPP заключалась в иссечении всей париетальной брюшины, оментэктомии, иссечении значительно пораженных брыжеек тонкой и ободочной кишок (при отсутствии глубокого прорастания) и электрокоагуляции или иссечении мелких имплантов на серозном покрове тонкой и толстой кишок. При диаметре имплантов до 3 мм применяли только коагуляцию, при большем диаметре – иссекали аккуратно ножницами и обрабатывали ложе электрокоагуляцией. При этом применяли шаровидный электрод и режим «Spray» с мощностью 80 Вт. У больных с KPP расширения объема операции до спленэктомии, резекции участка кишечника или обширного удаления висцеральной брюшины не потребовалось. При раке яичников объем операции заключался в экстирпации матки с придатками, тазовой и парааортальной лимфодиссекции, оментэктомии, тотальной перитонэктомии. Аналогично расширения объема операции до спленэктомии и других органнх резекций не потребовалось.

После завершения циторедукции и окончательного гемостаза в брюшную полость устанавливались 6 дренажей: 3 приточных и 3 отточных. Приточные дренажи устанавливались в правое и левое поддиафрагмальные и правое подпеченочное пространства. Отточные дренажи устанавливались в полость малого таза. Каждый из дренажей для обеспечения герметизма устанавливался через отдельную контрапертуру. Брюшная стенка ушивалась тщательно нитью ПДС (петля) №1. Через один из щелевидных дефектов апоневроза на период перфузии устанавливался термозонд. Аналогичный зонд устанавливался в пищевод. HIPEC проводилась с помощью аппарата Performer HT (Rand), Италия. Вначале контур аппарата заполнялся 2,5% раствором глюкозы, затем раствор нагревался до нужной температуры, после чего им заполнялась брюшная полость и происходила циркуляция нагретого раствора между аппаратом и брюшной полостью. По завершении процедуры аппарат эвакуировал жидкость из брюшной полости. На этапе циркуляции по контуру пациента вводился цитостатик. У всех больных был ис-

пользован оксалиплатин (медакса) в концентрации 150 мг на 2,5 л 2,5% раствора глюкозы (внутрибрюшной объем). Использовались следующие параметры HIPEC: объем контура пациента – 2,5 л, температура раствора – 42 °С, длительность химиоперфузии – 1,5 ч. Во время проведения HIPEC пациенты находились в наркозе, контролировалась температура тела, она не превышала 37,9 °С.

### **Результаты**

Все операции были выполнены успешно. Отметим, что попытка выполнить циторедуктивную операцию предпринималась еще у 10 больных (в Многопрофильном медицинском центре Университетской клиники): 6 – с КРР и 4 – с раком яичников. Однако из-за массивного поражения эти операции завершились диагностической лапароскопией или эксплоративной лапаротомией. Основным противопоказанием к выполнению циторедукции было обширное поражение тонкой кишки и ее брыжейки. Средняя продолжительность операций при КРР составила 5,5 ч (4 – 7 ч), средняя продолжительность операций при раке яичников – 5 ч (4,5 – 7,5 ч). Из 21 прооперированного пациента полная и оптимальная циторедукция, что приблизительно соответствует степени СС0 – СС1 (по классификации П. Х. Шугабейкера), достигнута у 5 пациентов; субоптимальная (степень СС2) – у 10 и неоптимальная (степень СС3) – у 6. Клинически значимых интраоперационных осложнений и кровопотери свыше 1 л не было. Послеоперационные осложнения отмечены у 5 (23,8%) пациентов: у 2 – нагноение послеоперационной раны, у 2 – затяжной парез кишечника, у 1 пациентки – эпизод частичной кишечной непроходимости, не потребовавший повторной операции (I степень по классификации Clavien–Dindo). Аллергических и токсических реакций после HIPEC не отмечено. Смертности не было. У большинства пациентов отмечалась выраженная гипопроотеинемия на протяжении первой недели после операции. Средняя продолжительность послеоперационного периода составила 9,5 койко–дня (7 – 15 койко–дней).

Онкологические результаты прослежены у всех прооперированных пациентов. Из 10 пациентов с КРР 5 умерли в срок от 9 до 12 мес. Медиана выживаемости составила 12 мес. При этом КТ–признаков прогрессирующего канцероматоза и асцита не было. Причиной смерти было *prolongatio morbi* с отдаленными метастазами (печень, легкие, средостение/шея). Два пациента умерли спустя 16 и 18 мес по той же причине. Три пациента живы: 1 – спустя 13 мес после операции, 1 – 18 мес и 1 – 19 мес. Этим пациентам проведено две линии системной химиотерапии (FOLFOX, FOLFIRI, авастин), имеется минимальный асцит, у 2 пациентов отмечены минимальные признаки канцероматоза, небольшое повышение РЭА. Все пациенты отмечают хорошее самочувствие (по шкале ECOG 1 – 2 балла), двое из них работают. Двум пациентам, которые прожили свыше 18 мес, проводится иммунотерапия, третьему пациенту планируется ее проведение. Поскольку у этого пациента имелись выраженные КТ–при-

знаки канцероматоза и большое количество свободной жидкости, ему была выполнена ревизионная операция, при которой планировалась возможная повторная циторедукция и HIPEC. При ревизии в брюшной полости отмечен выраженный спаечный процесс, доступный разделению. Брюшная полость открыта на протяжении 15 × 20 см: висцерального канцероматоза нет, на брюшной стенке имеются немногочисленные узелки до 2 мм в диаметре, плотной консистенции, похожие на фиброзированные метастазы. При гистологическом исследовании опухолевого роста в них не обнаружено. Скопление асцитической жидкости раздренировано, опухолевых клеток при цитологическом исследовании жидкости не обнаружено.

Таким образом, наш небольшой материал по КРР показал, что медиана выживаемости составила 12 мес, а 45,5% пациентов пережили однолетний барьер.

Среди 11 пациенток с раком яичников 7 умерли в сроки от 6 до 24 мес. Медиана выживаемости составила 18 мес, треть пациенток пережила однолетний барьер. У 2 из них рецидивировал канцероматоз с поражением гепатодуоденальной связки и ворот печени, с развитием напряженного асцита. У 5 пациенток *prolongatio morbi* была связана с метастазами в печень при отсутствии рецидива со стороны брюшины. Четыре пациентки живы: спустя 8, 11, 16, 18 мес после операции. Последняя пациентка была прооперирована 1 мес назад. Указанные пациентки после операции были направлены на системную химиотерапию.

### **Обсуждение**

Канцероматоз является серьезной нерешенной проблемой в онкологии. При КРР с развитием канцероматоза прогноз у большинства пациентов плохой. При развитии кишечной непроходимости или напряженного асцита, а также прогрессирующей опухолевой интоксикации пациенты редко живут более 1 – 3 мес. Циторедуктивная хирургия в сочетании с HIPEC, предложенная П. Х. Шугабейкером в начале 1980–х годов, подарила шанс таким пациентам, по крайней мере на продление жизни. Хотя ранние работы, в которых сравнивалась эффективность циторедуктивных операций в сочетании и без сочетания с HIPEC, не показали достоверной разницы в медианах выживаемости пациентов [2], в последних систематических обзорах и мета–анализах все же показана эффективность HIPEC. Так, по данным P. Y. Zhao и соавторов медиана выживаемости больных, у которых применялась HIPEC, увеличилась до 32 мес, без HIPEC – 16,8 мес, а 5–летняя выживаемость составила соответственно 58 и 33% [5]. По данным V. J. Verwaal и соавторов медиана выживаемости увеличилась с 12,6 до 22,2 мес [6]. Нами получены не такие высокие показатели выживаемости, однако продолжительность жизни пациентов, которых лечили с применением HIPEC, значимо увеличилась по сравнению с продолжительностью жизни пациентов, которых лечили без применения HIPEC. Основными цитостатиками, используемыми при HIPEC, являются окса-

липлатин и митомицин С. Оба указанные препараты дают сопоставимую эффективность, однако митомицин С по данным X. Zhang и соавторов и W. J. Eden и соавторов обладает лучшим профилем безопасности [7, 8].

Канцероматоз брюшины при псевдомиксому имеет большой потенциал для лечения при использовании циторедуктивной хирургии с HIPEC. Пациенты после данного лечения могут жить более 10 лет [9]. Комбинированное лечение с HIPEC доказало свою эффективность при злокачественной мезотелиоме: медиана выживаемости и 5-летняя выживаемость увеличивались [10, 11]. Были попытки применения HIPEC при раке желудка. Однако исследования пока не показали достоверных статистических отличий в медиане выживаемости, а также в показателях 3- и 5-летней выживаемости [12, 13].

Эффективность лечения канцероматоза зависит не только от вида цитостатика и использования HIPEC как таковой, а и от распространенности первичной опухоли, распространенности канцероматоза, оцениваемой по уровню PCI, и от полноты выполненной циторедуктивной операции [14]. Доказанными положительными прогностическими факторами для канцероматоза при КРП являются отсутствие перфорации или обструкции первичной опухоли, PCI <7 и полная циторедукция [14]. Согласно классификации П. Х. Шугабейкера имеется 4 степени полноты циторедукции: CC0 – опухоль визуально не определяется, CC1 – резидуальная опухоль размером от 0 до 2,5 мм, CC2 – резидуальная опухоль размером от 2,5 мм до 2,5 см, CC3 – резидуальная опухоль размером более 2,5 см [14]. Согласно другой классификации, которая чаще используется в практике, имеется 5 степеней полноты циторедукции: полная – остаточная опухоль визуально не определяется, оптимальная – размер остаточной опухоли (каждого очага, размер не суммируется) не более 1 см, субоптимальная – размер остаточной опухоли 1–2 см, неоптимальная – опухоль более 2 см, эксплоративная лапаротомия.

В настоящее время активно изучается роль генетических факторов для прогноза эффективности лечения КРП, в том числе при канцероматозе. Так, в работе E. C. Hulshof и соавторов было доказано, что гены RCC1 rs11615, XPC rs1043953, XPD rs13181, XPG rs17655, MNAT rs3783819/rs973063/rs4151330, MMR status, ATM protein expression, NIC1 tandem repeat D17S5, PIN1 rs2233678 характеризуются потенциально повышенной чувствительностью к оксалиплатину [15].

При раке яичников канцероматоз обнаруживается на стадии III/IV у 60% пациентов. Поэтому циторедукция является необходимым компонентом радикальной операции. В работе W. J. Driel и соавторов сравнивались результаты применения циторедуктивных операций в комбинации с HIPEC и без нее: при среднем сроке наблюдения 4,7 года медиана общей выживаемости увеличилась с 33,9 до 45,7 мес, а безрецидивной выживаемости – с 10,7 до 14,2 мес при использовании HIPEC [3]. Основным прогностическим фактором, улучшающим прогноз этих операций и HIPEC,

согласно исследованию S. I. Kim и соавторов, является объем циторедукции (оптимальная и субоптимальная) [4].

Перспективное направление в хирургии перитонеального канцероматоза – визуализация мелких очагов с помощью флуоресцирующего препарата индоцианина зеленого. Благодаря его соединению с таргетными препаратами (bevacizumab–IRDye800CW, OTL–38, EC17, SGM–101) удалось визуализировать участки канцероматоза в экспериментальных работах S. Hernot и соавторов [16]. Первое клиническое применение этого революционного метода показало, что среднее значение PCI увеличилось с 4 до 6, точность флуоресцентной визуализации составила 85,4%, специфичность метода – 62,2%, а чувствительность – 98,5% [17, 18]. Этот метод открывает возможности не только в лечении канцероматоза, но и в селективном выполнении лимфодиссекции и реализации концепции «сторожевого лимфоузла».

Таким образом, циторедуктивная хирургия и HIPEC при определенных факторах показали высокую эффективность и бесспорно являются перспективным методом для применения и дальнейшего исследования. Если несколько лет назад применение метода не фигурировало в международных клинических рекомендациях, таких как рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), то в последней редакции этих документов указано, что при раке яичников циторедукция и HIPEC могут рассматриваться как эффективная опция. При КРП метод также рассматривается как перспективный [19, 20].

## Выводы

1. После циторедуктивных операций и HIPEC в небольшой серии пациентов с КРП медиана выживаемости составила 12 мес и 45,5% пациентов пережили однолетний барьер. Среди пациенток с раком яичников медиана выживаемости составила 18 мес, 36,4% пациенток пережили однолетний барьер.

2. Циторедуктивные операции и HIPEC являются перспективным методом для повышения выживаемости больных с перитонеальным канцероматозом при КРП и раке яичников при условии отбора пациентов.

## Подтверждение

**Финансирование.** Подготовка и процесс публикации статьи финансированы исключительно за собственные средства авторов.

**Вклад каждого участника.** Малиновский А. В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; Грубник В. В. – сбор и обработка материалов, редактирование текста; Гладчук И. З. – сбор и обработка материалов, написание и оформление текста.

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтверждают, что не имеют конфликта интересов и финансовых отношений с третьими лицами относительно результатов, описанных в этой статье.

**Согласие на публикацию.** Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи. Все авторы дали согласие на публикацию этой рукописи.

## References

1. Flood M, Narasimhan V, Waters P, Ramsay R, Michael M, Warriar S, et al. Survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A systematic review and discussion of latest controversies. *Surgeon*. 2020 Oct 3;S1479–666X(20)30141–4. doi: 10.1016/j.surge.2020.08.016. Epub ahead of print. PMID: 33023847.
2. Quenet F, Elias D, Roca L, Goere D, Ghouti L, Pocard M, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol* 2018;36: 18\_suppl\_LBA3503–LBA3503. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18\_suppl.LBA3503
3. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 18;378(3):230–40. doi: 10.1056/NEJMoa1708618. PMID: 29342393.
4. Kim SI, Cho J, Lee EJ, Park S, Park SJ, Seol A, et al. Selection of patients with ovarian cancer who may show survival benefit from hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(50):e18355. doi: 10.1097/MD.00000000000018355. PMID: 31852138; PMCID: PMC6922570.
5. Zhao PY, Hu SD, Li YX, Yao RQ, Ren C, He CZ, et al. Clinical Efficacy and Safety of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients at High Risk of Peritoneal Carcinomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg*. 2020 Nov 17;7:590452. doi: 10.3389/fsurg.2020.590452. PMID: 33282908; PMCID: PMC7705102.
6. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2426–32. doi: 10.1245/s10434-008-9966-2. Epub 2008 Jun 3. PMID: 18521686.
7. van Eden WJ, Kok NFM, Woensdregt K, Huitema ADR, Boot H, Aalbers AGJ. Safety of intraperitoneal Mitomycin C versus intraperitoneal oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer undergoing cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Feb;44(2):220–7. doi: 10.1016/j.ejso.2017.10.216. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29258720.
8. Zhang X, Wu Q, Wei M, Deng X, Gu C, Wang Z. Oxaliplatin versus mitomycin C in HIPEC for peritoneal metastasis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Colorectal Dis*. 2020 Oct;35(10):1831–9. doi: 10.1007/s00384-020-03702-y. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32725345.
9. Kitai T. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis: a systematic review including evidence from Japan. *Surg Today*. 2020 Nov 13. doi: 10.1007/s00595-020-02180-7. Epub ahead of print. PMID: 33185798.
10. 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 Mar;127:76–95. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.034. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31986452.
11. Helm JH, Miura JT, Glenn JA, Marcus RK, Larrieux G, Jayakrishnan TT, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1686–93. doi: 10.1245/s10434-014-3978-x. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25124472.
12. Cai Z, Cai Z, He T, Zhao Z, Yin Y, Shen C, et al. Comparative effectiveness of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(33):e11949. doi: 10.1097/MD.00000000000011949.
- Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(6):e14487. PMID: 30113499; PMCID: PMC6112913.
13. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, Parisi A, Woo Y. The 30-year experience—A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2017 Jul;79:1–14. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.030. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28456089; PMCID: PMC5568419.
14. Hallam S, Tyler R, Price M, Beggs A, Youssef H. Meta-analysis of prognostic factors for patients with colorectal peritoneal metastasis undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy. *BJS Open*. 2019 Jun 27;3(5):585–94. doi: 10.1002/bjs.5.50179. PMID: 31592510; PMCID: PMC6773657.
15. Hulshof EC, Lim L, de Hingh IHJT, Gelderblom H, Guchelaar HJ, Deenen MJ. Genetic Variants in DNA Repair Pathways as Potential Biomarkers in Predicting Treatment Outcome of Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Peritoneal Metastasis: A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2020 Oct 6;11:577968. doi: 10.3389/fphar.2020.577968. PMID: 33117169; PMCID: PMC7575928.
16. Hernot S, van Manen L, Debie P, Mieog JSD, Vahrmeijer AL. Latest developments in molecular tracers for fluorescence image-guided cancer surgery. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):e354–e367. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30317-1. PMID: 31267970.
17. Schaap DP, de Valk KS, Deken MM, Meijer RPJ, Burggraaf J, Vahrmeijer AL, Kusters M; SGM-101 study group. Carcinoembryonic antigen-specific, fluorescent image-guided cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg*. 2020 Mar;107(4):334–7. doi: 10.1002/bjs.11523. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31960953; PMCID: PMC7079046.
18. Vuijk FA, Hilling DE, Mieog JSD, Vahrmeijer AL. Fluorescent-guided surgery for sentinel lymph node detection in gastric cancer and carcinoembryonic antigen targeted fluorescent-guided surgery in colorectal and pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2018 Aug;118(2):315–23. doi: 10.1002/jso.25139. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30216455; PMCID: PMC6175076.
19. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer (Version 1.2021). [Accessed 2020 December 22]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
20. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1.2020). [Accessed 2020 March 11]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)

Надійшла 04.08.2020