
ОБЗОРЫ

УДК: 616-006.04+611.381-092-07-08:577.2

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОМАТОЗ

И.В. Степанов^{1,2}, Ю.М. Падеров², С.Г. Афанасьев¹

Томский НИИ онкологии¹

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: ivanstepanov@sibmail.com¹*

Рассматриваются основные патологические и морфогенетические аспекты развития перитонеального канцероматоза, рассмотрены молекулярно-биологические особенности, лежащие в основе этого процесса. Кроме того, представлены основные принципы классификации перитонеального канцероматоза и обозначены группы опухолей, которые могут осложняться диссеминацией по брюшине. Особое внимание уделено проблемам диагностики и лечения.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, злокачественные опухоли, диссеминация.

PERITONEAL CARCINOMATOSIS

I.V. Stepanov^{1,2}, Yu.M. Paderov², S.G. Afanasyev¹

Tomsk Cancer Research Institute¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: ivanstepanov@sibmail.com¹

The literature review examines the main pathological and morphogenetic aspects of the development of peritoneal carcinomatosis and its molecular and biological features. In addition, the basic principles of peritoneal carcinomatosis classification have been presented and groups of tumors, which may be complicated by dissemination to the peritoneum, have been designated. Particular attention is paid to the problems of diagnosis and treatment.

Key words: peritoneal carcinomatosis, malignant tumors, dissemination.

Одним из частых вариантов прогрессирования злокачественных новообразований различных локализаций является канцероматоз с поражением опухолевыми клетками серозных оболочек – брюшины, сальника, париетальной и/или висцеральной плевры, оболочек головного мозга. Согласно имплантационной теории канцероматоза, в качестве его источника выступают опухолевые клетки, отделившиеся от первичной злокачественной опухоли и далее распространившиеся по серозным полостям с содержащейся в них серозной жидкостью [25, 38]. Считается, что основным пусковым механизмом, лежащим в основе канцероматоза, является утрата клетками опухоли факторов межклеточной адгезии.

Перитонеальный канцероматоз, по различным данным, развивается не менее чем у 20–35 % больных с первичными злокачественными опухолями вследствие трансцеломического распространения клеток новообразований интраабдоминальных ор-

ганов. В частности, опухоли желудочно-кишечного тракта осложняются канцероматозом в 30–40 % случаев, из них рак поджелудочной железы – примерно в 40 %, рак желудка – в 30–40 %, рак аппендикса – до 30–100 %, колоректальный рак – до 10 % [17, 18]. Значительная часть случаев канцероматоза брюшины связана со злокачественными новообразованиями женских половых органов, в первую очередь раком яичников. Известно, что на момент установления диагноза карциномы яичников канцероматоз брюшины имеется у 65–70 % больных [9]. Другими источниками развития перитонеального канцероматоза являются первичные злокачественные новообразования брюшины, например перитонеальная мезотелиома [12, 18], и группа злокачественных новообразований с неустановленной первичной локализацией. Отдельной, сравнительно небольшой группой опухолевых поражений брюшины, имеющих клинико-морфологические характеристики, сходные с канцероматозом, явля-

ется саркоматоз брюшины, который встречается не более чем в 2–5 %, и казуистические случаи диссеминации по брюшине доброкачественных мезенхимальных новообразований [7].

В большинстве случаев распространение злокачественных клеток по брюшине рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, данная форма прогрессирования опухолей практически не поддаётся хирургической коррекции, а существующие подходы в химиотерапии способны лишь на незначительное время облегчить состояние больного.

Пато- и морфогенетические механизмы развития перитонеального канцероматоза

Не вызывает сомнения, что морфогенез перитонеального канцероматоза представляет собой ряд последовательных взаимосвязанных этапов. Традиционно его началом считается отделение клеток опухоли от первичного узла, что может происходить в результате нарушения межклеточного взаимодействия, связанного с потерей молекул адгезии, расположенных на поверхности опухолевых клеток с последующим «спонтанным» их отторжением и приобретением клетками подвижности. В этом случае основную роль играют механизмы эпителиально-мезенхимального перехода. При этом опухолевые клетки, имеющие эпителиальный фенотип, меняют его на мезенхимальный, что связано, прежде всего, с подавлением экспрессии Е-кадгерина, принимающего участие в образовании межклеточных контактов подвижность. Однако разрушения межклеточных контактов недостаточно для приобретения клетками подвижности. Далее происходит повышение экспрессии факторов, ответственных за мезенхимальный фенотип клетки, таких как виментин, фибронектин, гладкомышечный актин. Увеличение клеточной подвижности при одновременной активации сигнальных путей приводит к перестройке цитоскелета клетки, а усиление экспрессии генов матриксных металлопротеиназ приводит к деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны. Важная роль в этом процессе отводится интегринам, определяющим взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом [24, 32, 41]. Наиболее типичен этот путь для новообразований желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы с прорастанием серозной оболочки и/или перфорацией полого органа [15]. Нередко утрата связи групп опухолевых

клеток с первичным узлом и разнос по брюшине происходят в ходе оперативных вмешательств. При этом, помимо механического отделения клеток новообразования, возможен и их выход в брюшную полость из поврежденных кровеносных и лимфатических сосудов. Так, при лапароскопических операциях риск обсеменения брюшины опухолевыми клетками увеличивается на 10–25 %. В случаях же «открытой» радикальной операции его частота возрастает не менее чем на 45–60 % [5, 19]. Получив свободный доступ к брюшной полости, опухолевые клетки начинают распространяться по брюшине в зависимости от сокращения внутренних органов, количества асцитической жидкости и особенностей её распределения, во многом определяемого силой тяжести. При этом имплантация опухолевых клеток чаще всего происходит в малоподвижных отделах брюшной полости и в регионах повышенной резорбции – диафрагмальной поверхности брюшины, дугласовых карманах, большом сальнике, проекции слепой кишки.

В качестве второго этапа, составляющего брюшинный метастатический каскад, рассматривают взаимодействие клеток опухоли с внутренним слоем брюшины – мезотелием. Экспериментальным путем установлено, что в процессе адгезии опухолевых клеток к мезотелию принимает участие интегральный клеточный гликопротеин CD44, разнообразные представители группы белков-интегринов, селектинов, а также лейкоцит-ассоциированных антигенов [14, 20, 21, 29, 33]. Имеются сведения, что таргетное воздействие на CD44 может иметь эффект при локорегионарном лечении перитонеального карциноматоза в тех случаях, когда системная химиотерапия почти неэффективна [36]. Изменение соотношения интегринных белковых субъединиц и их аффинности, в свою очередь, сообщает клетке новую субстратную специфичность и модулирует активность протеолитических ферментов, которые способны не только контролировать организацию цитоскелета, но и влиять на выживаемость клеток [43]. Высказывается предположение, что набор молекул, вовлеченных в процесс адгезии, может быть обусловлен индивидуальной природой метастатической клетки. Не исключено, что процессам адгезии способствует также наличие участков повреждения внутренней поверхности брюшины. При этом допускается, что массы фибрина, образующиеся вокруг повреж-

денных участков, могут выполнять своеобразную защитную функцию для опухолевых клеток против иммунологических реакций [33].

Следующим за адгезией является этап проникновения закрепившихся опухолевых клеток в мезотелий. В эту фазу развитие процесса идёт по поверхности брюшины, характеризуясь горизонтальным ростом с последующим слиянием очагов поражения [16]. Изучение взаимодействия опухоли и мезотелия показало, что проникновение в него опухолевых клеток может реализовываться как минимум двумя путями: посредством внедрения клеток опухоли в промежутки между мезотелиоцитами или путем прямого разрушения мезотелиоцитов. Предположение о ведущей роли в морфогенезе канцероматоза механизма межклеточного внедрения опухолевых элементов в мезотелий подтвердилось при обнаружении способности опухолевых цитокинов разрушать мезотелиальный барьер [8]. Исследования последних лет убедительно продемонстрировали связь проникновения опухолевых клеток в мезотелий с процессами апоптоза. Так, в ходе изучения молекулярных механизмов индуцированного опухолью апоптоза мезотелиальных клеток было обнаружено не только значительное снижение апоптотического индекса, но и подтверждено участие в данном процессе Fas-рецепторов. Была убедительно продемонстрирована возможность коррекции апоптоза в эксперименте с использованием гена-блокатора anti-FasL [25].

Этап, составляющий так называемую фазу «вертикального» инвазивного роста, обусловлен прорастанием клетками опухоли базальной мембраны мезотелия и вращением в субмезотелиальную соединительную ткань. Последняя является не только богатым источником факторов роста и хемокинов, но и имеет хорошо развитое кровоснабжение, обеспечивая условия, необходимые для выживания и быстрого увеличения пула опухолевых клеток. На экспериментальных моделях перитонеального канцероматоза продемонстрирована роль внеклеточного гликопротеина SPARC [30] и хемокинов [20] в стимуляции роста и распространении опухоли, обусловивших более короткий период выживаемости животных. Высказывается предположение, что центральную роль в стромальной инвазии опухолевых клеток могут играть матриксные металлопротеиназы и UPA (урокиназа-плазминоген активирующая система) [8].

Несмотря на то, что взаимодействие опухолевых клеток со стромальным компонентом хорошо изучено на примерах метастатического поражения иных локализаций, признаётся, что в развитии перитонеального канцероматоза это взаимодействие осталось практически не исследованным, равно как и следующий этап – стимуляция неоангиогенеза, который является обязательным условием для дальнейшего роста опухоли. Показано, что использование ингибиторов неоангиогенеза приводило к уменьшению роста и распространения опухоли по брюшине, снижало выраженность асцита, что в совокупности способствовало росту выживаемости экспериментальных животных [1].

Диагностика перитонеального канцероматоза

Прижизненный диагноз перитонеального канцероматоза (ПК), основанный лишь на клинических симптомах, может быть затруднен ввиду их неспецифичности, зачастую картина ПК маскируется проявлениями основного заболевания [5, 18]. Нередко опухолевое поражение брюшины манифестируется лишь асцитическим симптомом, возникающим в результате механической обструкции лимфатического дренажа. Алгоритм обследования при подозрении или наличии перитонеального канцероматоза должен включать УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, а также компьютерную томографию с внутривенным контрастированием. Подтвердить или впервые установить диагноз в клинически неясных случаях, определить гистогенез опухолевых клеток позволяет цитологическое исследование асцитической жидкости, полученной при лапароцентезе, но более информативным методом является диагностическая лапароскопия с лаважом брюшины, диафрагмы, дугласова пространства и обязательной биопсией [5]. Методика полимеразной цепной реакции зарекомендовала себя в качестве высокоспецифичного метода диагностики, позволяющего оценить источник перитонеальной диссеминации даже при небольшом количестве опухолевых клеток [30].

Особые сложности возникают при ПК, вызванном опухолью без выявленного первичного очага. Данная группа злокачественных новообразований, составляющая 3–5 %, клинически проявляет себя метастатическим поражением лишь на этапе диссеминации без роста первичного узла. Основные

проблемы, возникающие при этом, нередко связаны с микроскопическими размерами первичной опухоли, зачастую выявляемой уже в ходе патолого-анатомического исследования [4, 27].

В уточняющей диагностике ПК могут быть использованы исследования ряда опухолевых маркеров (ракового эмбрионального антигена, кислой фосфатазы, α -фетопroteина и β -субъединицы хорионического гонадотропина человека), часто указывающих на уже распространенный процесс [8]. Однако эти методики обладают недостаточной специфичностью и обычно применяются для определения прогноза заболевания, раннего выявления метастазов и рецидивов опухоли, а также для контроля за эффективностью лечения. Ведущая роль в диагностике подобных случаев отводится иммуногистохимическому исследованию биоптата с использованием специфических опухолевых молекулярно-биологических маркеров [12].

Группы опухолей, осложняющиеся перитонеальным канцероматозом

Литературный анализ многочисленных попыток систематизировать онкологическую патологию, осложняющуюся развитием перитонеального канцероматоза, позволяет выделить 6 основных групп заболеваний:

1. Новообразования желудочно-кишечного тракта:

- злокачественные новообразования желудка, тонкой кишки и червеобразного отростка, колоректальный рак;
- доброкачественные новообразования червеобразного отростка (муцинозная аденома);
- злокачественные новообразования поджелудочной железы.

2. Новообразования органов малого таза:

- злокачественные новообразования яичников, фаллопиевых труб, шейки и тела матки;
- доброкачественные новообразования яичников (сосочковые муцинозные цистаденомы).

3. Новообразования гепато-билиарной системы:

- печеночноклеточный рак, злокачественные новообразования желчного пузыря.

4. Первичные опухоли брюшины (перитонеальная мезотелиома).

5. Новообразования без первично выявленного очага.

6. Новообразования мезенхимального проис-

хождения, дающие диссеминацию по брюшине и имеющие сходные с канцероматозом клинико-морфологические характеристики (лимфомы, саркомы).

Доказана зависимость частоты перитонеального канцероматоза не только от первичной локализации опухоли, но и от ее размеров, глубины инвазии, гистотипа, а также степени дифференцировки. В частности, если интестинальный тип рака желудка (РЖ) сопровождается канцероматозом не более чем у 10–30 % больных, то при диффузном РЖ это осложнение встречается не менее чем в 45–60 % случаев. Значительно чаще осложняются канцероматозом низкодифференцированные опухоли, а также новообразования, прорастающие серозную оболочку. При рецидивах ПК возникает не менее чем в 40–65 % [2, 3, 11].

Принципы классификации перитонеального канцероматоза

Универсальный подход в классификации перитонеального канцероматоза не разработан. Не исключено, что во многом это обусловлено специфическими характеристиками вызывающих его опухолей. Для оценки наличия распространения перитонеального канцероматоза по брюшине используют классификацию в зависимости от количества и локализации метастазов, предложенную Японской ассоциацией по изучению рака желудка (JGCA, 1998) [26]. Данная классификация предусматривает 3 степени распространения процесса, но не учитывает размеры очагов:

P1 – ограниченное поражение брюшины;

P2 – несколько отсеков, разделенных неизменной брюшиной;

P3 – множественное поражение брюшины.

Определение индекса перитонеального канцероматоза (peritoneal cancer index – PCI), которое проводится в ходе интраоперационной ревизии брюшной полости, также не лишено целого ряда недостатков [1, 38]. Данная методика не рассчитана на особенности локализации опухолевых отсеков ряда опухолей, а результаты PCI могут значительно расходиться с результатами, полученными после радикальной операции [1]. Определение индекса основано на суммировании баллов измерения максимальных очагов – от 0 до 3 (Lesion size – LS) и их локализации, определяемых в каждой из 13 областей вероятных отсеков по брюшине. Уровень PCI выше 10 баллов у больных раком желудка по-

звляет считать нецелесообразным выполнение гипертермической интраперитонеальной химиотерапии в сочетании с перитонэктомией [13].

Созданная примерно в тот же период классификация перитонеального канцероматоза [17, 23] основана на оценке как максимальных размеров опухолевых отсеков, так и степени распространения их по брюшине:

0 – макроскопически канцероматоз не выявлен;

I – диссемины не более 5 мм, расположены в одной области;

II – диссемины не более 5 мм, расположены диффузно по брюшной полости;

III – ограниченный канцероматоз с диссеминами размерами от 5 мм до 2 см;

IV – локализованное или диффузное распространение диссеминатов размерами более 2 см.

При этом продолжается разработка методов оценки выраженности ПК при различных новообразованиях. В этой связи стоит обратить внимание на методику расчёта индекса перитонеального канцероматоза (IPC) при раке яичников, осуществляемого по следующей формуле [9]:

$$IPC = [(Z1Ls1 - 4) + (Z2Ls1 - 4) + (Z13Ls1 - 4)] + (ZIn \times 2),$$

где Z – одна из 13 зон брюшины, поражаемых при раке яичников;

Ls – индекс размера опухолевого поражения (1 – определяемые микро- или макроскопически диссемины по брюшине размером: 1) до 1 см, 2) до 2 см; 3) до 5 см; 4) размер опухолевых узлов 5 см и более);

ZIn – зона с опухолевой инвазией мышечного или других слоев (индекс зоны $\times 2$).

Основные направления лечения перитонеального канцероматоза

Основные принципы хирургического лечения перитонеального канцероматоза заключаются в удалении первичной опухоли с зонами регионарного лимфогенного метастазирования и отсевами по брюшине. Выполнение циторедуктивной операции в объеме перитонэктомии состоит из 6 этапов, включающих резекцию верхнего левого и правого квадранта брюшной полости, удаление большого сальника и селезёнки, удаление малого сальника, брюшины сальниковой сумки и холецистэктомии, резекцию тазовой брюшины, с возможным удалением матки с придатками и сигмовидной кишки

с брыжейкой, удаление париетальной брюшины боковых каналов и передней брюшной стенки [39, 44]. Оценка эффективности операции проводится путем определения индекса полноты циторедукции (CC – Completeness of Cytoreduction) [40]:

CC-0 – очаги перитонеального канцероматоза после операции визуально не определяются;

CC-1 – определяются неудаленные опухолевые очаги менее 2,5 мм в диаметре;

CC-2 – размеры неудаленных очагов варьируют от 2,5 мм до 2,5 см;

CC-3 – неудаленные опухолевые очаги более 2,5 см в диаметре.

Однако даже в ходе эффективной макроскопической циторедукции, характеризующейся полным удалением всех видимых очагов опухолевого поражения до 1 мм включительно и соответствующей CC-0, нельзя исключить возможность рассеивания клеток опухоли по брюшине, в результате чего хирургические методы необходимо комбинировать с химиотерапией. Учитывая недостатки системной химиотерапии в сочетании с хирургической циторедукцией при лечении ПК, существует потребность в разработке новых методов противоопухолевого воздействия, направленных не только на предотвращение распространения опухолевых клеток по брюшной полости, но и на их разрушение путем повреждения мембраны, цитоскелета и структуры ядра, усиления внутриклеточного ацидоза и гипоксии. В качестве таких методов рассматривается сочетание циторедукционных операций с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией [2, 15]. Во-первых, региональное (внутрибрюшинное) введение цитостатиков позволяет использовать более высокие дозировки препаратов, недоступные ввиду токсичности при системной химиотерапии [1, 25]. Во-вторых, применение гипертермии способствует увеличению цитотоксического действия, повышенная температура усиливает проникновение лекарственных агентов в ткани за счет снижения интерстициального давления в опухоли [10, 15]. Кроме того, одним из важных моментов, определяющих эффективность интраперитонеального введения химиопрепаратов с высокой молекулярной массой, является возможность длительного нахождения препарата в полости брюшины. При этом в ходе целого ряда рандомизированных клинических исследований было установлено, что количество и степень выраженности осложнений,

развивающихся при интраперитонеальной химиотерапии, не превышают ее результативность.

Внутрибрюшная химиогипертермическая перфузия (интраперитонеальная гипертермическая химиоперфузия, внутрибрюшинная термохимиотерапия) выполняется после завершения или в ходе циторедуктивной операции, при этом применяется гипертермический раствор с температурой 39–43 °C, в состав которого входят химиотерапевтические препараты, чаще всего используются препараты платины (цисплатин и его аналоги). Время выполнения перфузии, т.е. циркуляции раствора в брюшной полости, в среднем составляет от 30 до 90 мин при средней скорости потока 850–900 мл/мин [22]. Исследователи, имеющие опыт применения ИГХТ, положительно оценивают ее результаты [31, 34, 42]. В частности, ее применение у больных раком желудка с диссеминацией по брюшине позволяет увеличить медиану продолжительности жизни до 12 мес, а общую 5-летнюю выживаемость – до 11–20 % [3, 28, 35]. В настоящее время предметом изучения остается оценка эффективности циторедуктивных вмешательств при перитонеальной диссеминации колоректального рака, роль и место подобных операций в сочетании с ИГХТ. В 2010 г. были опубликованы данные французского исследования, которое носило ретроспективный характер [19]. Из 615 пациентов с перитонеальным канцероматозом, получавших лечение в 23 центрах, были отобраны сведения о 440 больных, которые перенесли полную хирургическую циторедукцию в сочетании с ИГХТ. Большинство случаев были представлены раком ободочной кишки (n=341), рак прямой кишки наблюдался у 27 больных, аденокарцинома червеобразного отростка – у 41, тонкой кишки – у 31 пациента. Больные с аппендикулярной псевдомиксомой из анализа исключались. Частота послеоперационных осложнений и летальность не зависели от локализации первичной опухоли, эти показатели составили 31 и 3,9 % соответственно. При сроке динамического наблюдения, равного 60 мес, показатели общей 5-летней выживаемости оказались более чем удовлетворительными для такой тяжелой и прогностически неблагоприятной когорты больных. При этом значимых различий в отдаленных результатах для большинства локализаций получено не было. Так, при раке ободочной кишки 5-летняя выживаемость составила 29,7 %, при раке прямой кишки – 37,9 %, при злокаче-

ственных новообразованиях тонкой кишки – 33,8 %. Исключением оказались пациенты с аденокарциномой аппендикса, у которых общая 5-летняя выживаемость достигала 63,2 % (p=0,01).

В качестве альтернативы ИГХТ предлагается метод фотодинамической терапии (ФДТ) с системным или локальным введением фотосенсибилизатора. Интраоперационное световое воздействие с использованием лазерного излучения приводит к прямому повреждению мембран клеток перитонеальных диссеминатов, что подтверждается данными экспериментальных исследований [6]. Однако при клиническом применении эффективность ФДТ оказалась невысока, что во многом связывают с усилением неоангиогенеза, способствующего выживанию, росту и дальнейшей диссеминации опухолевых клеток. Кроме того, в брюшной полости имеются зоны, труднодоступные для подведения лазерного излучения.

Учитывая, что ни один из существующих в настоящее время способов лечения ПК не сопровождается полной регрессией опухолевых диссеминатов и не обеспечивает надежную профилактику интраперитонеальных рецидивов канцероматоза, поиск наиболее оптимальных вариантов лечения продолжается. Ведется активный поиск молекулярных мишеней для проведения таргетной терапии в сочетании с химиотерапией (экспрессия HER2new, K-ras-мутация, BRAF-мутация, BRCA-мутация и др.) [2, 37]. Например, выявлено, что около 20 % больных раком желудка (РЖ) имеют высокую экспрессию гена HER2new, что послужило основанием для включения в рекомендации по лечению метастатического РЖ схем химиотерапии в сочетании с моноклональным антителом трастузумабом (герцептин) [4, 22]. Кроме того, предметом рандомизированных исследований при ПК является использование ингибиторов тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб и др.), блокаторов m-toг (афинитор) и других моноклональных антител (бевацизумаб, цитуксимаб, панитумумаб).

Заключение

Анализ литературных данных свидетельствует, что проблемы диагностики и лечения перитонеального канцероматоза далеки от разрешения. Недостаточная эффективность существующих методов противоопухолевой терапии во многом связана с существенными пробелами в понимании механизмов морфо- и патогенеза перитонеального

канцероматоза. Определенные трудности вызывает отсутствие унифицированной классификации перитонеального канцероматоза. Не исключено, что попытки ее создания обречены на провал, учитывая разнородность локализации и гистогенеза первичных опухолей, вызывающих канцероматоз. Первостепенная значимость в решении данных проблем находится в плоскости понимания молекулярных событий, происходящих при реализации перитонеального канцероматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев А.Г., Полоцкий Б.Е., Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Давыдов М.И. Псевдомиксома брюшины // Онкогинекология. 2012. № 4. С. 25–34.
2. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции?) // Практическая онкология. 2014. Т. 15, № 2. С. 93–100.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В., Полоцкий Б.Е., Горбунова В.А., Абдуллаев А.Г. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия при раке желудка: существует ли реальная возможность изменить прогноз? // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21, № 1. С. 11–20.
4. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010. С. 348–352.
5. Одишелидзе Н.В., Чистяков С.С., Габуния З.Р. Значение диагностики субклинической интраперитонеальной диссеминации у больных раком желудка // Российский медицинский журнал. Приложение Онкология. 2011. Т. 2. С. 49.
6. Петровская Н.А., Возмитель М.А., Хоружик С.А., Истомин Ю.П. Мультимодальное лечение перитонеального канцероматоза в эксперименте // Онкологический журнал. 2011. Т. 5, № 4. С. 60–68.
7. Смирнова Г.Ф., Кириченко А.Д., Фетисова Т.И., Лопатин О.Л., Вержбицкая Н.Е., Егоров А.А. Редкий случай диссеминированного перитонеального лейомиоматоза // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 85–87.
8. Шелепова В.М. Использование опухолевых маркеров для выявления локализации первичной опухоли у пациентов с метастазами неизвестного происхождения // Российский биотерапевтический журнал. 2001. Т. 1, № 3. С. 34–40.
9. Шпенкова А.А. Рак яичников: Эффективность лечения в зависимости от градаций карциноматоза, или Нерешенные вопросы стадирования // Вестник Новгородского государственного университета. 2010. № 59. С. 116–120.
10. Akiyama H., Yamaoka H., Tanaka K., Ishikawa T., Ichikawa Y., Wakasugi J., Nagashima Y., Shimada H. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination of gastric cancer // Hepatogastroenterology. 1998. Vol. 45 (24). P. 2079–2086.
11. Bando E., Kawamura T., Kinoshita K., Takahashi S., Maeda A., Osada S., Tsubosa Y., Yamaguchi S., Uesaka K., Yonemura Y. Magnitude of serosal changes predicts peritoneal recurrence of gastric cancer // J. Am. Coll. Surg. 2003. Vol. 197 (2). P. 212–222.
12. Barnetson R.J., Burnett R.A., Downie I., Harper C.M., Roberts F. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful // Am. J. Clin. Pathol. 2006. Vol. 125 (1). P. 67–76.
13. Bozzetti F., Bonfanti G., Morabito A., Bufalino R., Menotti V., Andreola S., Doci R., Gennari L. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection // Surg. Gynecol. Obstet. 1986. Vol. 162 (3). P. 229–234.
14. Carr N.J., Emory T.S., Sobin L.H. Epithelial neoplasms of the appendix and colorectum: an analysis of cell proliferation, apoptosis and expression of p53, CD44, bcl-2 // Arch. Pathol. Lab. Med. 2002. Vol. 126 (1). P. 837–841.
15. Ceelen W.P., Hesse U., Hemptinne B., Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer // Brit. J. Surg. 2000. Vol. 87. P. 1006–1015.
16. Costamagna D., Scuderi S., Vaira M., Barone R., De Simone M. Treatment of peritoneal mesothelioma using cytoreduction and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy // Tumori. 2003. Vol. 89. P. 40–42.
17. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies // World J. Gastrointest. Oncol. 2010. Vol. 2 (1). P. 31–35. doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.31.
18. Deraco M., Santoro N., Carraro O., Inglese M.G., Rebuffoni G., Guadagni S., Somers D.C., Vaglini M. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. A review // Tumori. 1999. Vol. 85. P. 1–5.
19. Elias D., Glehen O., Pocard M., Quenet F., Goëré D., Arvieux C., Rat P., Gilly F. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix // Ann. Surg. 2010. Vol. 251 (5). P. 896–901. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d9765d.
20. Faryamanesh R., Lange T., Magbanua E., Haas S., Meyer C., Wicklein D., Schumacher U., Hahn U. SDA, a DNA Aptamer Inhibiting E- and P-Selectin Mediated Adhesion of Cancer and Leukemia Cells, the First and Pivotal Step in Transendothelial Migration during Metastasis Formation // PLoS One. 2014. Vol. 9 (4). E. 93173. doi: 10.1371/journal.pone.0093173.
21. Gebauer F., Wicklein D., Stübke K., Nehmann N., Schmidt A., Salamon J., Peldschus K., Nentwich M.F., Adam G., Tolstosog G., Bockhorn M., Izbicki J.R., Wagener C., Schumacher U. Selectin binding is essential for peritoneal carcinomatosis in a xenograft model of human pancreatic adenocarcinoma in pfp-/rag2-mice // Gut. 2013. Vol. 62 (5). P. 741–750. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300629.
22. Glehen O., Gilly F.N., Boutitie F., Bereder J.M., Quenet F., Sideris L., Mansvelt B., Lorimier G., Msika S., Elias D. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients // Cancer. 2010. Vol. 116 (24). P. 5608–5618. doi: 10.1002/cncr.25356.
23. Harmon R.L., Sugarbaker P.H. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer // Int. Semin. Surg. Oncol. 2005. Vol. 2 (1). P. 3.
24. Hood J.D., Cheres D.A. Role of integrins in cell invasion and migration // Nat. Rev. Cancer. 2002. Vol. 2. P. 91–100.
25. Jacquet P., Vidal-Jove J., Zhu B., Sugarbaker P. Peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy: natural history and new prospects for management // Acta Chir. Belg. 1994. Vol. 94 (4). P. 191–197.
26. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd English Edition Gastric Cancer // Gastric Cancer. 1998. Vol. 1. P. 10–24.
27. Kianmanesh R., Ruszniewski P., Rindi G., Kwekkeboom D., Pape U.F., Kulke M., Sevilla Garcia I., Scoazec J.Y., Nilsson O., Fazio N., Lesurtel M., Chen Y.J., Eriksson B., Cioppi F., O'Toole D. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Neuroendocrine Tumors // Neuroendocrinology. 2010. Vol. 91. P. 333–340. doi: 10.1159/000286700.
28. Li G., Zhang Z., Ma X., Zhu J., Cai G. Postoperative chemoradiotherapy combined with epirubicin-based triplet chemotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // PLoS One. 2013. Vol. 8 (1). E. 54233. doi: 10.1371/journal.pone.0054233.
29. Marhaba R., Zöller M. CD44 in cancer progression: adhesion, migration and growth regulation // J. Mol. Histol. 2004. Vol. 35. P. 211–231.
30. Nakanishi H., Kadera Y., Torii A., Hirai T., Yamamura Y., Kato T., Kito T., Tamematsu M. Detection of carcinoembryonic antigen-expressing free tumor cells in peritoneal washes from patients with gastric carcinoma by polymerase chain reaction // Jpn. J. Cancer Res. 1997. Vol. 7. P. 687–692.
31. Nomura E., Niki M., Fujii K., Shinohara H., Nishiguchi K., Sonoda T., Tanigawa N. Efficacy of intraperitoneal and intravenous chemo-

therapy and left upper abdomen evisceration for advanced gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2001. Vol. 4. P. 75–82.

32. Peinado H., Olmeda D., Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? // *Nat. Rev. Cancer*. 2007. Vol. 7 (6). P. 415–428.

33. Perrot G., Langlois B., Devy J., Jeanne A., Verzeaux L., Almagro S., Sartelet H., Hachet C., Schneider C., Sick E., David M., Khrestchatisky M., Emonard H., Martiny L., Dedieu S. LRP-1-CD44, a new cell surface complex regulating tumor cell adhesion // *Mol. Cell. Biol.* 2012. Vol. 32. P. 3293–3307. doi: 10.1128/MCB.00228-12.

34. Rivard J.D., McConnell Y.J., Temple W.J., Mack L.A. Cytorreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: are we excluding patients who may benefit? // *J. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 109 (2). P. 104–109. doi: 10.1002/jso.23446.

35. Scaringi S., Kianmanesh R., Sabate J.M., Facchiano E., Jouet P., Coffin B., Parmentier G., Hay J.M., Flamant Y., Msika S. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intra-peritoneal-chemotherapy: A single western center experience // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 34 (11). P. 1246–1252. doi: 10.1016/j.ejso.2007.12.003.

36. Serafino A., Zonfrillo M., Andreola F., Psaila R., Mercuri L., Moroni N., Renier D., Campisi M., Secchieri C., Pierimarchi P. CD44-targeting for antitumor drug delivery: a new SN-38-hyaluronan bioconjugate for locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis // *Curr. Cancer Drug. Targets*. 2011. Vol. 11 (5). P. 572–585.

37. Spiliotis J.D., Halkia E.A., Efstathiou E. Peritoneal carcinomatosis 2011: it's about time for chemosurgery // *J. BUON*. 2011. Vol. 16 (3). P. 400–408.

38. Sugarbaker P.H. Cytorreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei // *Brit. J. Surg.* 2002. Vol. 89. P. 208–212.

39. Sugarbaker P.H. Overview of peritoneal carcinomatosis // *Cancerologia*. 2008. Vol. 3. P. 119–124.

40. Sugarbaker P.H. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy // *Tech. Coloproctol.* 2005. Vol. 9 (2). P. 95–103.

41. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2. P. 442–454.

42. Votanopoulos K.I., Swett K., Blackham A.U., Ihemelandu C., Shen P., Stewart J.H., Levine E.A. Cytorreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Peritoneal Carcinomatosis from Rectal Cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20 (4). P. 1088–1092. doi: 10.1245/s10434-012-2787-3.

43. Wagner B.J., Löb S., Lindau D., Hörzer H., Gückel B., Klein G., Glatzle J., Rammensee H.G., Brücher B.L., Königsrainer A. Simvastatin reduces tumor cell adhesion to human peritoneal mesothelial cells by decreased expression of VCAM-1 and 1 integrin // *Int. J. Oncol.* 2011. Vol. 39. P. 1593–1600. doi: 10.3892/ijo.2011.1167.

44. Yang X.J., Li Y., al-shammaa Hassan A.H., Yang G.L., Liu S.Y., Lu Y.L., Zhang J.W., Yonemura Y. Cytorreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 cases // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16 (2). P. 345–351. doi: 10.1245/s10434-008-0226-2.

Поступила 9.06.14

REFERENCES

1. Abdullaev A.G., Polockij B.E., Pajanidi Ju.G., Zhordania K.I., Davydov M.I. Peritoneal pseudomixoma // *Onkologicheskij zhurnal*. 2012. № 4. P. 25–34. [in Russian]
2. Afanas'ev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cytorreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytorreduction?)) // *Prakticheskaja onkologija*. 2014. Vol. 15 (2). P. 93–100. [in Russian]
3. Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D., Bujdenok Ju.V., Polockij B.E., Gorbunova V.A., Abdullaev A.G. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer: a real possibility to improve the prognosis? // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2010. Vol. 21 (1). P. 11–20. [in Russian]

4. Minimal clinical recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO). M., 2010. P. 348–352. [in Russian]

5. Odishelidze N.V., Chistjakov S.S., Gabunija Z.R. Diagnostic importance of subclinical intraperitoneal dissemination in gastric cancer patients // *Rossijskij medicinskij zhurnal. Prilozhenie Onkologija*. 2011. Vol. 2. P. 49. [in Russian]

6. Petrovskaja N.A., Vozmitel' M.A., Horuzhik S.A., Istomin Ju.P. Multimodal treatment of peritoneal carcinomatosis in experimental studies // *Onkologicheskij zhurnal*. 2011. T. 5, № 4 (20). S. 60–68. [in Russian]

7. Smirnova G.F., Kirichenko A.D., Fetisova T.I., Lopatin O.L., Verzhbickaja N.E., Egorov A.A. Rare case of disseminated peritoneal leiomyomatosis // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. № 1. P. 85–87. [in Russian]

8. Shelepova V.M. Determining the site of the primary cancer in patients with metastasis of unknown origin using tumor markers // *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2001. Vol. 1 (3). P. 34–40. [in Russian]

9. Shipenkova A.A. Ovarian cancer: Treatment efficiency depending on the differentiation grade of carcinomatosis or unresolved problems of staging // *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2010. № 59. P. 116–120. [in Russian]

10. Akiyama H., Yamaoka H., Tanaka K., Ishikawa T., Ichikawa Y., Wakasugi J., Nagashima Y., Shimada H. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination of gastric cancer // *Hepatogastroenterology*. 1998. Vol. 45 (24). P. 2079–2086.

11. Bando E., Kawamura T., Kinoshita K., Takahashi S., Maeda A., Osada S., Tsubosa Y., Yamaguchi S., Uesaka K., Yonemura Y. Magnitude of serosal changes predicts peritoneal recurrence of gastric cancer // *J. Am. Coll. Surg.* 2003. Vol. 197 (2). P. 212–222.

12. Barnettson R.J., Burnett R.A., Downie I., Harper C.M., Roberts F. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful // *Am. J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 125 (1). P. 67–76.

13. Bozzetti F., Bonfanti G., Morabito A., Bufalino R., Menotti V., Andreola S., Doci R., Gennari L. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1986. Vol. 162 (3). P. 229–234.

14. Carr N.J., Emory T.S., Sobin L.H. Epithelial neoplasms of the appendix and colorectum: an analysis of cell proliferation, apoptosis and expression of p53, CD44, bcl-2 // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002. Vol. 126 (1). P. 837–841.

15. Ceelen W.P., Hesse U., Hemptinne B., Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer // *Brit. J. Surg.* 2000. Vol. 87. P. 1006–1015.

16. Costamagna D., Scuderi S., Vaira M., Barone R., De Simone M. Treatment of peritoneal mesothelioma using cytorreduction and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy // *Tumori*. 2003. Vol. 89. P. 40–42.

17. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010. Vol. 2 (1). P. 31–35. doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.31.

18. Deraco M., Santoro N., Carraro O., Inglesse M.G., Rebuffoni G., Guadagni S., Somers D.C., Vaglini M. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. A review // *Tumori*. 1999. Vol. 85. P. 1–5.

19. Elias D., Glehen O., Pocard M., Quenet F., Goëré D., Arvieux C., Rat P., Gilly F. A comparative study of complete cytorreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix // *Ann. Surg.* 2010. Vol. 251 (5). P. 896–901. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d9765d.

20. Farymanesh R., Lange T., Magbanua E., Haas S., Meyer C., Wicklein D., Schumacher U., Hahn U. SDA, a DNA Aptamer Inhibiting E- and P-Selectin Mediated Adhesion of Cancer and Leukemia Cells, the First and Pivotal Step in Transendothelial Migration during Metastasis Formation // *PLoS One*. 2014 Vol. 9 (4). E. 93173. doi: 10.1371/journal.pone.0093173.

21. Gebauer F., Wicklein D., Stübke K., Nehmann N., Schmidt A., Salamon J., Peldschus K., Nentwich M.F., Adam G., Tolstosog G., Bockhorn M., Izbicki J.R., Wagerer C., Schumacher U. Selectin binding is essential for peritoneal carcinomatosis in a xenograft model of human

- pancreatic adenocarcinoma in pfp/rag2-mice // *Gut*. 2013. Vol. 62 (5). P. 741–750. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300629.
22. Glehen O., Gilly F.N., Boutitie F., Bereder J.M., Quenet F., Sideris L., Mansvelt B., Lorimier G., Msika S., Elias D. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients // *Cancer*. 2010. Vol. 116 (24). P. 5608–5618. doi: 10.1002/cncr.25356.
23. Harmon R.L., Sugarbaker P.H. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer // *Int. Semin. Surg. Oncol*. 2005. Vol. 2 (1). P. 3.
24. Hood J.D., Cheresh D.A. Role of integrins in cell invasion and migration // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2. P. 91–100.
25. Jacquet P., Vidal-Jove J., Zhu B., Sugarbaker P. Peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy: natural history and new prospects for management // *Acta Chir. Belg.* 1994. Vol. 94 (4). P. 191–197.
26. *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*. 2nd English Edition Gastric Cancer // *Gastric Cancer*. 1998. Vol. 1. P. 10–24.
27. Kianmanesh R., Ruszniewski P., Rindi G., Kwekkeboom D., Pape U.F., Kulke M., Sevilla Garcia I., Scoazec J.Y., Nilsson O., Fazio N., Lesurtel M., Chen Y.J., Eriksson B., Cioppi F., O'Toole D. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Neuroendocrine Tumors // *Neuroendocrinology*. 2010. Vol. 91. P. 333–340. doi: 10.1159/000286700.
28. Li G., Zhang Z., Ma X., Zhu J., Cai G. Postoperative chemoradiotherapy combined with epirubicin-based triplet chemotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (1). E. 54233. doi: 10.1371/journal.pone.0054233.
29. Marhaba R., Zöller M. CD44 in cancer progression: adhesion, migration and growth regulation // *J. Mol. Histol.* 2004. Vol. 35. P. 211–231.
30. Nakanishi H., Kodera Y., Torii A., Hirai T., Yamamura Y., Kato T., Kito T., Tatamatsu M. Detection of carcinoembryonic antigen-expressing free tumor cells in peritoneal washes from patients with gastric carcinoma by polymerase chain reaction // *Jpn. J. Cancer Res.* 1997. Vol. 7. P. 687–692.
31. Nomura E., Niki M., Fujii K., Shinohara H., Nishiguchi K., Sonoda T., Tanigawa N. Efficacy of intraperitoneal and intravenous chemotherapy and left upper abdomen evisceration for advanced gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2001. Vol. 4. P. 75–82.
32. Peinado H., Olmeda D., Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? // *Nat. Rev. Cancer*. 2007. Vol. 7 (6). P. 415–428.
33. Perrot G., Langlois B., Dey J., Jeanne A., Verzeaux L., Almagro S., Sartelet H., Hachet C., Schneider C., Sick E., David M., Khrestchatsky M., Emonard H., Martiny L., Dedieu S. LRP-1-CD44, a new cell surface complex regulating tumor cell adhesion // *Mol. Cell. Biol.* 2012. Vol. 32. P. 3293–3307. doi: 10.1128/MCB.00228-12.
34. Rivard J.D., McConnell Y.J., Temple W.J., Mack L.A. Cytoreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: are we excluding patients who may benefit? // *J. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 109 (2). P. 104–109. doi: 10.1002/jso.23446.
35. Scaringi S., Kianmanesh R., Sabate J.M., Facchiano E., Jouet P., Coffin B., Parmentier G., Hay J.M., Flamant Y., Msika S. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intra-peritoneal-chemotherapy: A single western center experience // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 34 (11). P. 1246–1252. doi: 10.1016/j.ejso.2007.12.003.
36. Serafino A., Zonfrillo M., Andreola F., Psaila R., Mercuri L., Moroni N., Renier D., Campisi M., Secchieri C., Pierimarchi P. CD44-targeting for antitumor drug delivery: a new SN-38-hyaluronan bioconjugate for locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis // *Curr. Cancer Drug. Targets*. 2011. Vol. 11 (5). P. 572–585.
37. Spiliotis J.D., Halkia E.A., Efsthathiou E. Peritoneal carcinomatosis 2011: it's about time for chemosurgery // *J. BUON*. 2011. Vol. 16 (3). P. 400–408.
38. Sugarbaker P.H. Cytoreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei // *Brit. J. Surg.* 2002. Vol. 89. P. 208–212.
39. Sugarbaker P.H. Overview of peritoneal carcinomatosis // *Cancerologia*. 2008. Vol. 3. P. 119–124.
40. Sugarbaker P.H. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy // *Tech. Coloproctol.* 2005. Vol. 9 (2). P. 95–103.
41. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2. P. 442–454.
42. Votanopoulos K.I., Swett K., Blackham A.U., Ihemelandu C., Shen P., Stewart J.H., Levine E.A. Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Peritoneal Carcinomatosis from Rectal Cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20 (4). P. 1088–1092. doi: 10.1245/s10434-012-2787-3.
43. Wagner B.J., Löb S., Lindau D., Hörzer H., Gückel B., Klein G., Glatzle J., Rammensee H.G., Brücher B.L., Königsrainer A. Simvastatin reduces tumor cell adhesion to human peritoneal mesothelial cells by decreased expression of VCAM-1 and I integrin // *Int. J. Oncol.* 2011. Vol. 39. P. 1593–1600. doi: 10.3892/ijo.2011.1167.
44. Yang X.J., Li Y., al-shammaa Hassan A.H., Yang G.L., Liu S.Y., Lu Y.L., Zhang J.W., Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 cases // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16 (2). P. 345–351. doi: 10.1245/s10434-008-0226-2.