



Перитонеальный канцероматоз у больных местнораспространенным раком толстой кишки: обзор литературы

С.Ю. Трищенко*, О.В. Левина, В.М. Нековаль, В.В. Балабан, П.В. Царьков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: представить систематизированный анализ данных публикаций о методах диагностики и лечения больных местнораспространенным раком толстой кишки с перитонеальным канцероматозом.

Основные положения. Даже очевидный и стремительный прогресс хирургических и лекарственных методов лечения больных местнораспространенным раком толстой кишки пока не гарантирует полного излечения. От 4 до 7 % больных после радикальной резекции отмечают прогрессирование заболевания — перитонеальный канцероматоз. Доля пациентов с изолированным поражением брюшины составляет порядка 2 % — такой процент выявления перитонеального канцероматоза на ранней стадии напрямую связан с недостаточной эффективностью диагностических методов, как лабораторных, так и инструментальных. На сегодняшний день хирургами накоплен богатый опыт проведения диагностических операций. Лапароскопия является мини-инвазивным диагностическим инструментом и играет важную роль в оценке степени диссеминации, поскольку позволяет детально визуализировать поверхность брюшины, выполнить биопсию/смывы брюшной полости, а также подсчитать индекс перитонеального канцероматоза (peritoneal carcinomatosis index, PCI).

Вопрос ранней диагностики изолированного перитонеального канцероматоза по-прежнему актуален. И одним из точных методов диагностики мелкоочагового перитонеального канцероматоза является повторная диагностическая операция («second look»). Учитывая прямую связь между степенью тяжести перитонеального распространения и выживаемостью, можно предположить, что выявление перитонеального канцероматоза на ранней стадии увеличит долю пациентов, подходящих для радикального лечения, и улучшит выживаемость. К настоящему моменту проведено достаточное количество исследований, сравнивающих непосредственные и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком с применением различных комбинаций циторедуктивной хирургии с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией и без таковой и/или системной химиотерапии.

Заключение. Анализ результатов крупных рандомизированных исследований у пациентов с колоректальным раком, осложненным перитонеальным канцероматозом, с применением химиотерапии и в комбинации с таргетной терапией показывает хорошие результаты общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, рак толстой кишки, HIPEC, циторедуктивная хирургия, химиотерапия, индекс канцероматоза

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Трищенко С.Ю., Левина О.В., Нековаль В.М., Балабан В.В., Царьков П.В. Перитонеальный канцероматоз у больных местнораспространенным раком толстой кишки: обзор литературы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):21–32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-21-32>

Peritoneal Carcinomatosis in Patients with Locally Advanced Colon Cancer: Literature Review

Sergey Yu. Trishchenkov*, Olga V. Levina, Valeriy M. Nekoval, Vladimir V. Balaban, Petr V. Tsarkov
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Aim: to analyse and systematise available literature data on the diagnosis and treatment of patients with locally advanced colon cancer with peritoneal carcinomatosis.

Key points. Even the obvious and rapid progress in the development of surgical and medicinal methods of treating patients with locally advanced colon cancer does not yet guarantee a complete cure. From 4 to 7 % of patients after radical resection report the progression of the disease — peritoneal carcinomatosis. The proportion of patients with isolated peritoneal lesions is about 2 %. This percentage of detection of peritoneal carcinomatosis at an early stage is directly related to the insufficient effectiveness of diagnostic methods, both laboratory and instrumental. To date, surgeons have accumulated quite a wealth of experience in performing diagnostic operations. Laparoscopy is a minimally invasive diagnostic tool and plays an important role in assessing the degree of dissemination,

as it allows detailed visualization of the peritoneal surface, performing abdominal biopsies/flushes, and calculating the peritoneal carcinomatosis index (PCI).

The issue of early diagnosis of isolated peritoneal carcinomatosis is still relevant, and one of the most accurate methods of diagnosing small-focal peritoneal carcinomatosis is a repeated diagnostic operation (second look). Given the direct relationship between the severity of peritoneal spread and survival, it can be assumed that early detection of peritoneal carcinomatosis will increase the proportion of patients suitable for radical treatment and improve survival. To date, a sufficient number of studies have been conducted comparing the immediate and long-term results of treating patients with colorectal cancer using various combinations of cytoreductive surgery with/without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and/or systemic chemotherapy.

Conclusion. Evaluation of the current results of the randomized clinical trials in patients with peritoneal carcinomatosis of colon origin, treated with chemotherapy and in combination with targeted therapy, show fairly good results in overall and relapse-free survival.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, colon cancer, HIPEC, cytoreductive surgery, chemotherapy, carcinomatosis index

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Trishchenkov S.Y., Levina O.V., Nekoval V.M., Balaban V.V., Tsarkov P.V. Peritoneal Carcinomatosis in Patients with Locally Advanced Colon Cancer: Literature Review. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):21–32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-21-32>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, колоректальный рак занимает четвертое место в структуре заболеваемости и третье место в структуре смертности в мире [1]. Несмотря на значительный прогресс развития хирургических и лекарственных методов воздействия, в 4–7 % наблюдений даже после радикальной резекции диагностируется прогрессирование заболевания — перитонеальный канцероматоз [2, 3]. Чтобы в полной мере оценить степень поражения брюшины, проводят диагностическую лапаротомию/лапароскопию и применяют расчет индекса перитонеального канцероматоза (peritoneal carcinomatosis index, PCI), разработанного P. Jacquet и P.H. Sugarbaker и разделяющего брюшную полость и малый таз на девять областей.

Адекватная оценка степени поражения брюшины возможна при тщательном адгезиолизисе (при наличии спаечного процесса). Оцениваются наличие и размеры очагов: полное отсутствие — LS0, до 0,5 см — LS1, до 5,0 см — LS2 и свыше 5 см — LS3. Если очаги сливаются, образуя поражение брюшины, переходящее из брюшной полости в таз, то ему присваивается индекс LS3. Этот индекс применяется также и при расчете клинического PCI лучевыми диагностами [4].

Анализ данных пациентов, принимавших участие в рандомизированных проспективных исследованиях результатов лечения метастатического рака толстой кишки (база ARCAD), показал, что перитонеальный канцероматоз встречается у 13 % пациентов, и лишь в 1,8 % случаев обнаруживалось изолированное поражение брюшины [5]. J. Franko et al. выяснили, что для изолированного перитонеального канцероматоза характерны не только наличие мутации в гене *BRAF* (18 % vs. 9 %) и женский пол (46 % vs. 37 %), но и расположение изначально возникшей опухоли

в проксимальных отделах толстой кишки (38 % vs. 16 %), метакронный путь метастазирования (67 % vs. 34 %) и низкий функциональный статус на момент диагностирования метастатического поражения (11 % vs. 5 %) по сравнению с метастазами в других органах [5].

Согласно данным Y. Klaver et al., перитонеальная диссеминация является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости таких пациентов без соответствующего лечения составляет всего около 5 мес., а при применении системной химиотерапии на основе 5-фторурацила и лейковорина колеблется от 5,2 до 12,6 мес. [6].

Российские клинические рекомендации регламентируют назначение адъювантной химиотерапии пациентам с раком pT4-N0 или pT1-3N+, а также пациентам с раком ободочной кишки pT3N0M0 в присутствии факторов негативного прогноза, а именно:

- при операции в условиях кишечной непроходимости или перитонита;
- при операции с неадекватным объемом лимфодиссекции (удалено < 12 лимфатических узлов);
- низкая степень дифференцировки;
- лимфоваскулярная/периневральная инвазия;
- «опухоловое почкование»;
- раково-эмбриональный антиген > 2,35 после операции (уровень доказательности — C).

Проведение адъювантной химиотерапии по схемам XELOX в течение 3 мес. или FOLFOX на протяжении 6 мес. назначают при раке ободочной кишки pT4N0M0, независимо от уровня микросателлитной нестабильности. Аналогична схема лечения при pT1-3N+M0. По завершении курса проводится контрольное обследование пациента. В случае прогрессирования болезни и изолированного поражения брюшины метастазами следует рассмотреть возможность удаления метастазов

брюшины после достижения ремиссии на фоне системной терапии в течение 2–6 мес. [7]. Схожая схема адъювантной химиотерапии описана и в рекомендациях RUSCO 2023 г. [8]. Но так ли все однозначно с практической точки зрения?

Неинвазивная диагностика перитонеального канцероматоза

Доля пациентов с изолированным поражением брюшины составляет около 2 % — невысокий процент выявляемости перитонеального канцероматоза на ранней стадии обусловлен недостаточной эффективностью диагностических методов, как лабораторных, так и инструментальных [9]. По данным С. Dromain et al., чувствительность компьютерной томографии для выявления перитонеальных метастазов колеблется от 60 до 79 %, но опускается ниже 30 %, если размер очагов поражения брюшины менее 5 мм [9]. В результате перитонеальный канцероматоз часто выявляют на поздней стадии, когда удаление метастазов по брюшине (циторедуктивная хирургия или оптимальная циторедукция) на первом этапе возможны только у 20–25 % пациентов [10].

Результаты метаанализа А. Laghi et al., включавшего 22 исследования и 954 пациента, показали, что точность диагностики перитонеального канцероматоза составила 83 %. Сравнительный анализ компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии, проведенный авторами, не показал принципиально значимых различий между методами в отношении выявления перитонеального канцероматоза. Однако чувствительность и специфичность позитронно-эмиссионной томографии были выше — 82 и 93 % vs. 66 и 77 % соответственно. Отмечена также корреляция уровней клинического и хирургического индексов канцероматоза (С-PCI и S-PCI). Тем не менее гиподиагностика распространенности метастазирования брюшины по данным компьютерной томографии находится на уровне 12–33 % [11]. Оценка эффективности применения магнитно-резонансной томографии, по данным исследования Y. Satoh et al., показала, что чувствительность позитронно-эмиссионной томографии (89 %) была выше, чем у магнитно-резонансной (56 %) и компьютерной томографии (76 %). Чувствительность магнитно-резонансной томографии в режиме DWI была сравнима с чувствительностью позитронно-эмиссионной томографии — 84 % [12]. Таким образом, компьютерная томография в диагностике перитонеального канцероматоза, безусловно, имеет преимущества перед остальными методами исследований, но при этом показывает низкую чувствительность в отношении изолированного перитонеального канцероматоза.

Инвазивные методы диагностики перитонеального канцероматоза

Вопрос ранней диагностики изолированного перитонеального канцероматоза остается актуальным. Одним из методов диагностики мелкоочагового

перитонеального канцероматоза является повторная диагностическая операция («second look»). Данная концепция впервые была описана W.O. Griffen Jr. et al. в 1948 г. и основывалась на проведении повторных диагностических операций у пациентов, имевших высокий риск рецидива или перитонеальной диссеминации, несмотря на радикальное хирургическое вмешательство по поводу первичной опухоли [13].

На сегодняшний день в мире накоплен довольно богатый опыт применения диагностических операций. Диагностическая лапароскопия является миниинвазивным вмешательством и играет важную роль в выявлении и оценке прогрессирования перитонеального канцероматоза, поскольку позволяет детально визуализировать поверхность брюшины, выполнить биопсию/смывы брюшной полости, также подсчитать PCI. Тем не менее результаты многоцентрового проспективного исследования I. Thomassen et al., проведенного на данных 6687 пациентов, показали, что во время операций по поводу первичной опухоли, выполненных лапароскопическим доступом, перитонеальный канцероматоз диагностировался реже, чем при традиционном открытом доступе. Перитонеальный канцероматоз был диагностирован у 1,4 % пациентов, перенесших лапароскопическую резекцию, и у 5,0 % пациентов, перенесших открытую операцию, а также у 3,3 % пациентов, которым потребовалась конверсия доступа ($p < 0,001$) [14].

В настоящее время продолжают совершенствоваться методы визуализации при миниинвазивной диагностике. Французские исследователи во главе с Н. Najah в 2017 г. оценили эффективность применения хромоэндоскопии (Fujinon Intelligent Chromo Endoscopy, FICE) у 13 пациентов с перитонеальным канцероматозом, предварительно подтвержденным при помощи компьютерной томографии. Исследователи выявили наилучший режим (канал 2 из 9 возможных) для детальной визуализации сосудистой архитектуры брюшины ($p < 0,001$), дифференцировки между соседними органами ($p < 0,001$) и обнаружения перитонеального канцероматоза ($p < 0,001$) [15].

Е. Lieto et al. в своем исследовании продемонстрировали эффективность интраоперационной визуализации с применением флуоресцентного окрашивания индоцианином зеленым (Indocyanine Green Fluorescence Imaging, ICG-FI), которое позволило повысить чувствительность метода с 72,4 % (при применении традиционных диагностических процедур) до 96,9 % (при использовании ICG-FI). Увеличился и PCI (с 7 до 10) с заявленной специфичностью на уровне 60–100 % ($p = 0,027$). Однако данная методика оказалась малоэффективной при муцинозных опухолях [16].

В исследовании N.J. Harlaar et al. впервые испытан молекулярный флуоресцентный агент, связанный с опухолью-мишенью, — бевацизумаб, конъюгированный с флуоресцентным красителем

инфракрасного диапазона IRDye800CW, который способен связываться с VEGF-A. Результаты показали стопроцентную чувствительность и специфичность до 54 % [17].

Согласно результатам исследования J. Segelman et al. с участием 11 124 пациентов, метастазы по брюшине выявлены у 8,3 % пациентов, в 4,3 % случаев диагностирован метакхронный перитонеальный канцероматоз. Многофакторный анализ показал, что независимыми предикторами метакхронного перитонеального канцероматоза выступили:

- локализация опухоли в правых отделах толстой кишки (OR = 1,77; 95% ДИ: 1,31–2,39; $p = 0,002$);
- опухоли pT4 (OR = 9,98; 95% ДИ: 3,10–32,11; $p < 0,001$ для T4);
- статус N⁺ при морфологическом исследовании менее 12 лимфатических узлов (OR = 7,41; 95% ДИ: 4,78–11,51; $p < 0,001$);
- перфорация опухоли (OR = 2,11; 95% ДИ: 1,66–2,69; $p < 0,001$);
- нерадикальное удаление первичной опухоли (OR = 2,75; 95% ДИ: 2,10–3,61; $p < 0,001$).

Также в данном исследовании отмечено, что пациенты старше 70 лет имели сниженный риск метакхронного перитонеального канцероматоза (OR = 0,69; 95% ДИ: 0,55–0,87; $p = 0,003$) [18].

Отдельного внимания заслуживает исследование V.P. Bastiaenen et al., объектами которого стали больные раком толстой кишки типов pT4aN0M0 и pT4bN0M0. Ученые сравнивали частоту развития перитонеального канцероматоза при колоректальном раке разных типов после хирургического лечения. В исследование вошли 665 человек с pT4a и 187 пациентов с pT4b опухолями толстой кишки различной локализации. Медиана наблюдения составила 38 мес. (межквартильный интервал — 23–60 мес.). Частота выявления метастазов по брюшине в течение 5 лет после операции составила 24,7 и 12,2 % для категорий pT4a и pT4b соответственно ($p = 0,005$). Независимыми предикторами метакхронного перитонеального канцероматоза являлись: женский пол; локализация опухоли в правых отделах толстой кишки; перитуморальный абсцесс; резекция pT4a, pN2, R1; выявление перстневидных клеток в препарате; послеоперационные инфекционные осложнения. Показатели частоты местных рецидивов за этот же период при раке pT4a и при раке pT4b ($p = 0,138$) совпали и составили 14 %. Отдаленное метастазирование выявлялось с частотой 35 и 28 % в группах pT4a и pT4b соответственно ($p = 0,138$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили 54 % vs. 62 % ($p = 0,095$) и 63 % vs. 68 % ($p = 0,148$) для пациентов с pT4a и pT4b соответственно. Таким образом доказано, что пациенты, страдающие раком толстой кишки типа pT4a, имеют более высокий риск метакхронного перитонеального канцероматоза, чем пациенты с типом pT4b. Нельзя не согласиться с мнением авторов

о том, что данное наблюдение имеет важное значение для раннего выявления перитонеального канцероматоза, что, в свою очередь, может изменить стратегию адъювантного лечения [19].

В многоцентровое рандомизированное исследование COLOPEC, инициированное группой авторов из Нидерландов, входили пациенты после хирургического лечения рака толстой кишки, имевшие высокий риск распространения метастазов по брюшине (T4N0-2M0 или перфорация стенки кишки). После хирургического вмешательства 204 пациента были разделены на две группы: те, кому проводилась адъювантная гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия, и те, кому она не была проведена. Основным критерием эффективности условились считать частоту выявления метастазов на брюшине. С целью мониторинга формирования перитонеального канцероматоза проводили отсроченную диагностическую лапароскопию спустя 18 мес. с момента хирургического удаления первичной опухоли. Статистическая гипотеза подразумевала, что в группе пациентов, прошедших внутривнутрибрюшинную химиотерапию, частота перитонеального канцероматоза должна сократиться с 25 до 10 %.

В 2019 г. были опубликованы промежуточные результаты: группы сравнения не различались ни по частоте распространения метастазов по брюшине, ни по выживаемости до их развития (OR = 0,86; 95% ДИ: 0,51–1,54). Авторы сделали вывод, что рутинное использование адъювантной гипертермической интраперитонеальной химиотерапии не приводит к улучшению отдаленных результатов у пациентов с раком pT4 и/или перфорацией опухоли. Однако значимым фактом выступило диагностирование перитонеального канцероматоза в течение почти двух лет наблюдения у 21 % больных. Это явилось поводом к продолжению исследования в данном направлении [20]. В конце 2023 г. исследователи опубликовали показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов, получавших комбинацию системной химиотерапии с внутривнутрибрюшинной гипертермической химиотерапией (адъювантная химиотерапия + гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия) с последующей адъювантной системной химиотерапией, и пациентов после системной химиотерапии была практически идентична (69,6 % vs. 70,9 %; $p = 5,692$). Безрецидивная выживаемость в группе больных, получавших адъювантную химиотерапию в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией, составила 63,9 %, а в группе больных с системной химиотерапией — 63,2 %, достоверных различий получено не было [21].

В 2019 г. был опубликован протокол исследования COLOPEC 2 — авторы решили сделать упор на раннее выявление изолированного перитонеального канцероматоза у больных. Целью данного исследования является определение эффективности

«second look» диагностической лапароскопии и дополнительной эффективности применения «third look» после отрицательного «second look» в обнаружении локализованного перитонеального канцероматоза у пациентов после завершения основного лечения рака толстой кишки типа pT4N0-2M0. В исследование планируется включить 389 пациентов. Спустя 6 и 9 мес. после удаления первичной опухоли пациентам будет выполнена компьютерная томография и не ранее чем через 1 мес. проведена диагностическая лапароскопия. Далее предполагается, что у 10 % больных будет обнаружен перитонеальный канцероматоз, остальные пациенты будут рандомизированы на две группы: в исследуемой группе планируется выполнение еще одной диагностической лапароскопии спустя 18 мес., но не ранее чем через месяц после компьютерной томографии. Пациентам из второй группы планируется проведение только компьютерной томографии. Исследователи полагают, что «second look» диагностическая лапароскопия приведет к обнаружению очагового перитонеального канцероматоза у 10 % пациентов, а при отрицательном результате «third look» диагностическая лапароскопия позволит обнаружить перитонеальный канцероматоз еще у 10 %, по сравнению с рутинными методами диспансерного наблюдения данной категории больных. Учитывая прямую связь между степенью тяжести перитонеального заболевания и выживаемостью, можно предположить, что обнаружение перитонеального канцероматоза на ранней стадии увеличит долю пациентов, подходящих для радикального лечения, и впоследствии увеличит выживаемость [22].

Безусловно, диагностическая лапароскопия в комбинации с различными методами визуализации имеет преимущества перед рентген-диагностикой и является одним из наиболее перспективных направлений в выявлении изолированного перитонеального канцероматоза. Важно отметить необходимость тщательной селекции больных, которым возможно провести диагностическую лапароскопию. Для этого нужно четко определить факторы риска развития перитонеального канцероматоза, которые впоследствии должны стать критериями для отбора пациентов.

Циторедуктивная хирургия и внутрибрюшная химиотерапия как методы лечения больных с метастатическим поражением брюшины

Нельзя не затронуть тему применения такого метода локального контроля перитонеального канцероматоза, как циторедуктивная хирургия. Его проводят как отдельно, так и в комбинации с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC). Безопасность и эффективность применения данной методики в рутинной практике остаются спорными и по сей день.

Так, по результатам многоцентрового исследования, проведенного D. Elias et al. с участием

523 пациентов, благодаря применению циторедуктивной хирургии в сочетании с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией 3-летняя выживаемость достигла 41 %, а 5-летняя — 27 %. При многофакторном анализе исследователи выявили признаки благоприятного прогноза: исходно низкий уровень PCI, отсутствие поражения лимфатических узлов, проведение адъювантной химиотерапии, а также достижение CC-0 циторедукции. Отмечено, что медиана выживаемости при радикальной циторедукции CC-0 увеличилась до 32,5 мес. против 18 мес. при субрадикальной циторедукции [23]. Вместе с тем имеются и противоречия — результаты других исследований показали, что данная методика не приводит к увеличению выживаемости и не снижает частоту прогрессирования канцероматоза по брюшине.

Многоцентровое рандомизированное исследование, разделенное на три фазы и проведенное D. Goere et al. с целью оценки необходимости повторной «second-look»-лапаротомии с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией после завершения адъювантной химиотерапии, включало 150 больных с высоким риском образования перитонеального канцероматоза. Всем пациентам проведено радикальное хирургическое лечение, за которым следовала адъювантная химиотерапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов с таргетной терапией или без нее. Пациенты, у которых не было отмечено прогрессирования по данным компьютерной томографии и с нормальными значениями опухолевых маркеров, рандомизировались в группу наблюдения или в группу лапаротомии с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией. Во второй группе после повторной операции ($n = 71$) у 52,1 % выявлены метастазы по брюшине со средним значением индекса перитонеального канцероматоза 4 (межквартильный интервал — 0–26), 92 % пациентов данной группы выполнена гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия с оксалиплатином. Осложнения в послеоперационном периоде 3–4-й степени по классификации Клавьева — Диндо зарегистрированы у 41 % больных. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в контрольной группе составила 51 % vs. 44 % в группе внутрибрюшной химиотерапии ($p = 0,75$); 3-летняя общая выживаемость — 80 % vs. 79 % ($p = 0,63$); частота поражения брюшины — 32 % vs. 33 % ($p = 0,67$) [24].

Авторы многоцентрового рандомизированного исследования III фазы PRODIGE 7 отдают предпочтение методике циторедуктивной хирургии без применения гипертермической внутрибрюшной химиотерапии. В исследование были включены 265 больных колоректальным раком с подтвержденным перитонеальным канцероматозом ($PCI < 25$). После рандомизации 133 пациентам (1-я группа) выполнена циторедуктивная хирургия с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией (оксалиплатин), 132 пациентам (2-я группа) проведена

лишь циторедуктивная хирургия. Достичь оптимальной (CC-0) циторедукции удалось у 89 % больных из 1-й группы и у 92 % 2-й группы ($p = 0,54$). Статистически значимой оказалась разница по длительности операции (медиана — 365 минут в 1-й группе и 300 минут в группе сравнения; $p = 0,00010$), по количеству койко-дней (18 к/д vs. 13 к/д; $p = 0,0010$). По числу ранних послеоперационных осложнений (интервал наблюдения — 1–30 дней) статистически значимой разницы выявлено не было (42 и 32 %; $p = 0,083$). Однако частота поздних послеоперационных осложнений (интервал наблюдения — 31–60 дней) в группе «циторедуктивная хирургия + внутрибрюшная химиотерапия» была выше, чем в группе циторедуктивной хирургии (26 % vs. 15 %; $p = 0,035$). Медиана наблюдения составила 63,8 мес. (межквартильный интервал — 53,0–77,1), медиана общей выживаемости составила 41,7 мес. (95% ДИ: 36,2–53,8) в группе «циторедуктивная хирургия + НИРЕС» и 41 мес. (95% ДИ: 35,1–49,7) в группе циторедуктивной хирургии (ОР = 1,00; 95,37 % ДИ: 0,63–1,58; $p = 0,99$). По мнению авторов, учитывая отсутствие повышения общей выживаемости после добавления внутрибрюшной химиотерапии к циторедуктивной хирургии и более частые поздние послеоперационные осложнения при этой комбинации, можно сделать вывод, что только циторедуктивная хирургия должна стать краеугольным камнем в лечении больных колоректальным раком с перитонеальным канцероматозом [25].

Циторедуктивная хирургия и системная химиотерапия

К настоящему моменту проведено достаточное количество исследований, сравнивающих непосредственные и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком с применением различных комбинаций циторедуктивной хирургии с внутрибрюшной химиотерапией (или без таковой) и/или системной химиотерапии.

Наиболее агрессивную комбинацию, на наш взгляд, выбрали авторы 4 исследований, вошедших в метаанализ R. Mirnezami et al. Метаанализ проведен на данных 342 пациентов с подтвержденным перитонеальным канцероматозом. В одной группе (187 чел.) была проведена циторедуктивная хирургия в сочетании с внутрибрюшной химиотерапией, остальные 155 участников прошли только системную химиотерапию. По данным исследования, в первой группе (циторедуктивная хирургия + внутрибрюшная химиотерапия) двухлетняя выживаемость составила 61,75 %, а в группе прошедших только системную терапию — 34,5 % (ОР = 2,78; 95% ДИ: 1,72–4,51; $p = 0,001$). Пятилетняя выживаемость аналогично выше в группе циторедуктивной хирургии (31 % vs. 8,25 %; ОР = 4,07; 95% ДИ: 2,17–7,64; $p = 0,001$) [26]. Авторы обнаружили, что выживаемость значительно коррелирует с оптимальностью

циторедукции: 5-летняя выживаемость составляет 45, 8 и 0 % у пациентов, перенесших R1 (полное макроскопическое удаление опухоли), R2a (остаточные опухолевые узлы толщиной менее 2,5 мм) и R2b (остаточные опухолевые узлы толщиной более 2,5 мм) резекцию соответственно.

Результаты одного из таких исследований продемонстрировали преимущество циторедуктивной хирургии перед системной химиотерапией. Метаанализ включал 20 исследований, объединивших данные 3137 пациентов с колоректальным раком, у которых были диагностированы резектабельные метастазы по брюшине и в печени. По данным M.C.E. Polderdijk et al., при выполнении циторедуктивной хирургии медиана общей выживаемости данных пациентов составила 26,4 мес. (95% ДИ: 22,4–30,4), а общая трех- и пятилетняя выживаемость находились на уровне 34 и 25 % соответственно. У пациентов с изолированным поражением брюшины частота послеоперационных осложнений была ниже (22 %), чем в группе с метастазами в печень и по париетальной брюшине (40 %), разница являлась статистически значимой ($p = 0,0014$). Однако показатели смертности и частота повторных операций существенно не различались ($p = 0,2744$). Авторы делают вывод, что сочетанная хирургия перитонеальных и синхронных метастазов в печени является приемлемой методикой и приводит к улучшению выживаемости по сравнению с системной терапией, проводимой при прогрессировании [27].

Результаты ретроспективного анализа, проведенного с 2008 по 2017 г. D.J. Repullo et al. в Бельгии, продемонстрировали преимущество применения циторедуктивной хирургии в комбинации с внутрибрюшной химиотерапией у пациентов с перитонеальными метастазами колоректального рака. В исследование были включены 125 пациентов с перитонеальным канцероматозом: в 1-й группе ($n = 67$) была проведена циторедуктивная хирургия с внутрибрюшной химиотерапией в сочетании с интраоперационной системной химиотерапией, а во 2-й группе ($n = 56$) — лишь циторедуктивная хирургия с внутрибрюшной химиотерапией. Медиана наблюдения составила 54 ± 5 мес. Общая выживаемость через 1 год, 3 года и 5 лет в 1-й группе составила 98, 59 и 35 % по сравнению с 97, 77 и 56 % во 2-й группе (ОР = 1,46; 95% ДИ: 0,87–2,47; $p = 0,155$). 1-, 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость в 1-й группе составила 47, 13 и 6 % по сравнению с 58, 29 и 26 % соответственно во 2-й группе (ОР = 1,22; 95% ДИ: 0,78–1,92; $p = 0,376$) [28].

Роль системной лекарственной терапии

На данном этапе перед химиотерапевтами стоит непростая задача — стабилизация и максимально возможный регресс перитонеального канцероматоза, который оценивается как уменьшение уровня PCI. Решение этой задачи, в свою очередь, даст

Таблица 1. Клинические исследования по лечению больных с применением различных комбинаций циторедуктивной хирургии, гипертермической внутрибрюшной химиотерапии и системной химиотерапии

Table 1. Clinical studies on the treatment of patients using various combinations of cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and systemic chemotherapy

Автор, год <i>Author, year</i>	<i>n</i>	Схема лечения <i>Treatment regimen</i>	Послеоперационные осложнения / летальность, % <i>Postoperative complications / mortality, %</i>	3-/5-летняя общая выживаемость, % <i>3-/5-year overall survival rate, %</i>	3-/5-летняя безрецидивная выживаемость, % <i>3-/5-year disease-free survival rate, %</i>
D. Elias et al., 2010 [23]	523	ЦРХ + HIPEC <i>CRS + HIPEC</i>	31/3,3	—/27	—/10
D. Goere et al., 2020 [24]	150	aXT / aCT + «second look» + HIPEC	41/0	79/—	44/—
F. Quénet et al., 2017 [25] (PRODIGE 7)	265	ЦРХ vs. ЦРХ + HIPEC <i>CRS vs. CRS + HIPEC</i>	42/2 vs. 32/3	—/39 vs. —/29	—/14,8 vs. —/13,1
R. Mirnezami et al., 2014 [26]	342	ЦРХ + HIPEC vs. XT <i>CRS + HIPEC vs. CT</i>	72/7 vs. 8/6	61,75/31 vs. 34,5/8,25	—/— vs. —/—
M.C.E. Polderdijk et al., 2022 [27]	3137	ЦРХ + HIPEC <i>CRS + HIPEC</i>	39,9/5,3	14,4/—	33,9/24,6
J. Repullo et al., 2021 [28]	137	nXT + ЦРХ + HIPEC vs. ЦРХ + HIPEC <i>nCT + CRS + HIPEC vs. CRS + HIPEC</i>	81,1/93,2 vs. 1/1	59/35 vs. 77/56	13/6 vs. 20/26

Примечание: ЦРХ — циторедуктивная хирургия; HIPEC — гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия; XT — химиотерапия; aXT — адьювантная химиотерапия; nXT — неоадьювантная химиотерапия; «second look» — повторная диагностическая операция.

Note: CRS — cytoreductive surgery; HIPEC — hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; CT — chemotherapy; aCT — adjuvant chemotherapy; nCT — neoadjuvant chemotherapy; “second look” — repeat diagnostic surgery.

возможность реализации хирургических методов лечения и, как следствие, повышения общей выживаемости. Согласно результатам метаанализа, проведенного R. Marques et al. и включавшего 8 рандомизированных исследований на общей базе из 1772 пациентов, применение режима FOLFOXIRI привело к увеличению частоты объективных ответов на лечение (объективный ответ на лечение — 60,6 % vs. 47,6 %; полный ответ — 7,3 % vs. 4,1 % при FOLFOX/FOLFIRI). По мнению авторов, применение режима FOLFOXIRI способствовало повышению частоты циторедуктивных операций с завершённой циторедукцией (CC-0) (18,2 % vs. 8,7 %; $p = 0,03$) [29].

Нерезектабельное метастатическое поражение

Гораздо сложнее обстоит ситуация с лечением нерезектабельного метастатического колоректального рака и пациентов с негативным мутационным статусом. Однако проведение системной химиотерапии с учетом расположения впервые обнаруженной опухоли относительно толстой кишки, а также

оценка мутационного статуса способствуют улучшению общей выживаемости при условии подбора наиболее эффективного режима системной химиотерапии, о чем, собственно, и говорят данные ряда исследований. Авторы многоцентрового рандомизированного исследования III фазы TRIBE утверждают, что большая выживаемость без прогрессирования (23,7 мес. vs. 31 мес.; $p = 0,010$) и общая выживаемость были достигнуты ими при проведении терапии «FOLFOXIRI + бевацизумаб» только у больных с локализацией первичной опухоли в правых отделах. В отношении опухолей правосторонней локализации режим FOLFOXIRI без бевацизумаба был эффективен независимо от мутационного статуса [30].

Заслуживает внимания работа J. Holch et al., объединившая результаты 13 рандомизированных клинических исследований. Метаанализ проведенных работ PRIME и CRYSTAL показывает, что локализация впервые обнаруженной опухоли является прогностическим фактором улучшения выживаемости при проведении таргетной терапии антителами

к рецептору эпидермального фактора роста в сочетании со стандартной химиотерапией у пациентов с опухолью RAS дикого типа (общая выживаемость, отношение рисков для локализации в левых отделах — 0,69 (95% ДИ: 0,58–0,83; $p < 0,0001$) и отношение рисков для локализации в правых отделах — 0,96 (95% ДИ: 0,68–1,35; $p = 0,802$).

Метаанализ исследований FIRE-3/AIO KRK0306, CALGB/SWOG 80405 и исследования PEAK показал, что у пациентов с левой локализацией опухоли и RAS дикого типа отмечался рост общей выживаемости при применении таргетной терапии антителами к рецептору эпидермального фактора роста в сравнении с таргетной

терапии антителами к рецептору фактора роста эндотелия сосудов (ОР = 0,71; 95% ДИ: 0,58–0,85; $p = 0,0003$). При локализации опухоли в правых отделах применение бевацизумаба, напротив, численно ассоциировалось с более длительной выживаемостью (ОР = 1,3; 95% ДИ: 0,97–1,74; $p = 0,081$). Настоящий метаанализ демонстрирует, что первичная локализация опухоли имеет прогностическое значение при метастатическом колоректальном раке. Кроме того, это подтверждает вывод о том, что для пациентов с левосторонним метастатическим колоректальным раком RAS дикого типа следует применять таргетную терапию антителами к рецептору эпидермального фактора

Таблица 2. Клинические исследования по лечению больных с нерезектабельным метастатическим колоректальным раком

Table 2. Clinical trials for the treatment of patients with unresectable metastatic colorectal cancer

Автор, год <i>Author, year</i>	<i>n</i>	Первичная конечная точка <i>Primary endpoint</i>	Схема проведения системной химиотерапии <i>Scheme of systemic chemotherapy</i>	Количество циклов <i>Number of cycles</i>	Выживаемость, мес. <i>Survival rate, months</i>	Выживаемость без прогрессирования, мес. <i>Progression-free survival, months</i>
М. Коорпан et al., 2006 [34] (CAIRO)	820	Общая выживаемость, стабилизация <i>Overall survival, stabilization</i>	Капецитабин, иринотекан, XELOX vs. XELIRI, XELOX <i>Capecitabine, irinotecan, XELOX vs. XELIRI, XELOX</i>	6	10,4 vs. 7,8	5,8 vs. 7,7
М. Коорпан et al., 2007 [35] (CAIRO2)	755	Общая выживаемость, стабилизация <i>Overall survival, stabilization</i>	Капецитабин, оксалиплатин + бевацизумаб vs. Капецитабин, оксалиплатин + бевацизумаб + цетуксимаб <i>Capecitabine, oxaliplatin + bevacizumab vs. Capecitabine, oxaliplatin + bevacizumab + cetuximab</i>	9	15,2 vs. 13,9	6,6 vs. 7,2
R.P. Marques et al., 2017 [29] (PROSPERO)	1732	Общая выживаемость, стабилизация <i>Overall survival, stabilization</i>	FOLFOXIRI vs. FOLFOX или/or FOLFIRI	н.д.	23,4 vs. 16,7	14,1 vs. 9,2
C. Cremolini et al., 2014 [30] (TRIBE)	508	Общая выживаемость, стабилизация <i>Overall survival, stabilization</i>	FOLFOXIRI + бевацизумаб vs. FOLFIRI + бевацизумаб <i>FOLFOXIRI + bevacizumab vs. FOLFIRI + bevacizumab</i>	12	31,0 vs. 25,8	12,1 vs. 9,7
C. Antoniotti et al., [32] (TRIBE-2)	679	Общая выживаемость, стабилизация <i>Overall survival, stabilization</i>	mFOLFOX6 + бевацизумаб – прогрессирование – FOLFIRI + бевацизумаб vs. FOLFOXIRI + бевацизумаб <i>mFOLFOX6 + bevacizumab – progression – FOLFIRI + bevacizumab vs. FOLFOXIRI + bevacizumab</i>	8	22,5 vs. 27,4	5,6 vs. 6,2
A. Avallone et al., 2023 [31] (IMPROVE)	137	Выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость <i>Progression-free survival, overall survival</i>	FOLFIRI + панитумумаб (12 мес.) vs. FOLFIRI + панитумумаб (8 циклов), перерыв <i>FOLFIRI + panitumumab (12 months) vs. FOLFIRI + panitumumab (8 cycles), break</i>	8	31,3 vs. 32,2	11,4 vs. 18,1

роста. При правостороннем метастатическом колоректальном раке химиотерапия в сочетании с бевацизумабом также является одним из вариантов лечения, однако, по мнению исследователей, наиболее эффективный вариант для данной категории больных еще предстоит определить [10].

A. Avallone et al. представили результаты рандомизированного исследования IMPROVE (II фаза), которое основывалось на данных пациентов с нерезектабельным и ранее не леченым метастатическим колоректальным раком RAS/BRAF дикого типа. Авторы сравнивали эффективность непрерывного проведения химиотерапии по схеме «FOLFIRI + панитумумаб» до прогрессирования и проведения той же схемы до 8 циклов с интервалом без лечения, продолжавшейся до прогрессирования, после чего повторно проводились 8 циклов по той же схеме — до тех пор, пока не возникало прогрессирование. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания через 1 год. Пациенты получали схему «FOLFIRI + панитумумаб» в постоянном режиме (группа А, 69 пациентов) и с перерывом (группа В, 67 пациентов). При медиане наблюдения 28 мес. (межквартальный интервал — 21–37 мес.) медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,4 мес. (95% ДИ: 9,1–13,7) в группе А и 18,1 мес. (95% ДИ: 6,8–29,3) в группе В. Медиана выживаемости без прогрессирования при опухолях левых отделов ободочной кишки составила 11,7 мес. (95% ДИ: 9,1–14,3) в группе А и 23,9 мес. (95% ДИ: 15,0–32,9) в группе В по сравнению с 10,7 мес. (95% ДИ: 7,3–14,1) и 7,9 мес. (95% ДИ: 5,7–10,1) при опухолях правых отделов. Общая выживаемость составляла 31,0 мес. (95% ДИ: 24,7–37,2) в группе А и 32,2 мес. (95% ДИ: 23,6–40,8) в группе В [31].

Таким образом, проведение 8 курсов системной химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком по схеме «FOLFIRI + панитумумаб» в 1-й линии и последующие химиотерапевтические

каникулы, повторявшейся при прогрессировании, улучшили выживаемость без прогрессирования в сравнении с результатами лечения по схеме «FOLFIRI + панитумумаб» до прогрессирования [31].

Заключение

Компьютерная томография обладает наибольшей чувствительностью по сравнению с остальными методами неинвазивной диагностики перитонеального канцероматоза.

Анализ литературы показал перспективность применения подхода «second look» как отдельно, так и в комбинации с флюоресцентными технологиями для диагностики перитонеального канцероматоза, однако однозначно говорить об эффективности того или иного метода возможно будет только после исследований с большим количеством больных.

При анализе литературы обнаружено довольно большое количество исследований, посвященных проблеме перитонеального канцероматоза у больных колоректальным раком, — исследователи сравнивают те или иные комбинации методов воздействия, такие как циторедуктивная хирургия в сочетании с внутривенной химиотерапией, и получают порой противоречивые результаты. Это говорит о том, что проблема перитонеального канцероматоза у довольно непростой категории пациентов будет являться актуальной еще длительное время. Выполнение циторедуктивных операций с внутривенной химиотерапией видится безопасной и эффективной процедурой при условии ее проведения в высокотехнологичных хирургических центрах, где имеется необходимое оборудование и подготовленный персонал.

На сегодняшний день результаты крупных рандомизированных исследований у пациентов с колоректальным раком, осложненным перитонеальным канцероматозом, с применением системной химиотерапии и в комбинации с таргетной терапией показывают довольно хорошие результаты общей и безрецидивной выживаемости.

Литература / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. van Gestel Y.R., Thomassen I., Lemmens V.E., Pruijt J.F., van Herk-Sukel M.P., Rutten H.J., et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(8):963–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.001
3. Choi A.H., Farzaneh C., Kejriwal N., Calidas A., Cordeiro-Caban K., Roman M., et al. Rate of peritoneal carcinomatosis in resected stage II and III colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(13):4943–8. DOI: 10.1245/s10434-020-08689-y
4. Jacquet P., Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82:359–74. DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23
5. Franko J., Shi Q., Meyers J.P., Maughan T.S., Adams R.A., Seymour M.T., et al.; Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) Group. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: An analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1709–19. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30500-9
6. Klaver Y.L.B., Simkens L.H.J., Lemmens V.E.P.P., Koopman M., Teerenstra S., Bleichrodt R.P., et al. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(7):617–23. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.03.008

7. Клинические рекомендации: Злокачественное новообразование ободочной кишки. 2022–2024. [Clinical practice guidelines: Malignant neoplasm of the colon. 2022–2024. (In Russ.)]. URL: <https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/zloobodochnoykr/>
8. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебова В.В., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2021;11(3S2-1):330–72. [Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., Gordeev S.S. et al. Practical recommendations for drug treatment of colon cancer and rectosigmoid junction. *Malignant Tumors*. 2021;11(3S2-1):330–72. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22
9. Dromain C., Leboulleux S., Auperin A., Goere D., Malika D., Lumbroso J., et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: Enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging*. 2008;33(1):87–93. DOI: 10.1007/s00261-007-9211-7
10. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S., Modest D.P., Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87–98. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.007
11. van 't Sant I., Engbersen M.P., Bhairosing P.A., Lambregts D.M.J., Beets-Tan R.G.H., van Driel W.J., et al. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: A meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3101–12. DOI: 10.1007/s00330-019-06524-x
12. Satoh Y., Ichikawa T., Motosugi U., Kimura K., Sou H., Sano K., et al. Diagnosis of peritoneal dissemination: Comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(2):447–53. DOI: 10.2214/AJR.10.4687
13. Griffen W.O. Jr., Gilbertsen V.A., Wangenstein O.H. The second-look operation for abdominal malignancies, 1948–1963. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1964;15:267–76.
14. Thomassen I., van Gestel Y.R., Aalbers A.G., van Oudheusden T. R., Lemmens V.E.P.P., et al. Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(5):511–4. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.01.013
15. Najah H., Lo Dico R., Dohan A., Marry L., Eveno C., Pocard M. A feasibility study of the use of computed virtual chromoendoscopy for laparoscopic evaluation of peritoneal metastases. *Surg Endosc*. 2017;31(2):743–51. DOI: 10.1007/s00464-016-5028-1
16. Lieto E., Auricchio A., Cardella F., Mabilia A., Basile N., Castellano P., et al. Fluorescence-guided surgery in the combined treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: Preliminary results and considerations. *World J Surg*. 2018;42(4):1154–60. DOI: 10.1007/s00268-017-4237-7
17. Harlaar N.J., Koller M., de Jongh S.J., van Leeuwen B.L., Hemmer P.H., Kruijff S., et al. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A single-centre feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):283–90. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30082-6
18. Segelman J., Granath F., Holm T., Machado M., Mahteme H., Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(5):699–705. DOI: 10.1002/bjs.8679
19. Bastiaenen V.P., Aalbers A.G.J., Arjona-Sánchez A., Bellato V., van der Bilt J.D.W., D'Hoore A.D., et al. Risk of metachronous peritoneal metastases in patients with pT4a versus pT4b colon cancer: An international multicentre cohort. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(9):2405–13. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.05.009
20. Zwanenburg E.S., Wisselink D.D., Klaver C.E.L., Brandt A.R.M., Bremers A.J.A., Burger J.W.A., et al.; COLOPEC trial collaborators. Adhesion formation after surgery for locally advanced colonic cancer in the COLOPEC trial. *Br J Surg*. 2022;109(4):315–8. DOI: 10.1093/bjs/znab467
21. Zwanenburg E.S., El Klaver C., Wisselink D.D., Punt C.J.A., Snaebjornsson P., Crezee J., et al.; COLOPEC Collaborators Group. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): 5-Year results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(2):140–5. DOI: 10.1200/JCO.22.02644
22. Bastiaenen V.P., Klaver C.E.L., Kok N.F.M., de Wilt J.H.W., de Hingh I.H.J.T., Aalbers A.G.J., et al. Second and third look laparoscopy in pT4 colon cancer patients for early detection of peritoneal metastases; the COLOPEC 2 randomized multicentre trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):254. DOI: 10.1186/s12885-019-5408-8
23. Elias D., Gilly F., Boutitie F., Quenet F., Bereder J.M., Mansvelt B., 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):63–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9285
24. Goere D., Glehen O., Quenet F., Ducreux M., Guilloit J.-M., Texier M., et al. Results of a randomized phase 3 study evaluating the potential benefit of a second-look surgery plus HIPEC in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHY-LOCHIP-NTC01226394). *J Clin Oncol*. 2018;36(15 Suppl):3531. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3531
25. Quenet F., Elias D., Roca L., Goéré D., Ghouti L., Pocard M., et al.; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):256–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4
26. Mirnezami R., Mehta A.M., Chandrakumaran K., Cecil T., Moran B.J., Carr N., et al. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer*. 2014;111(8):1500–8. DOI: 10.1038/bjc.2014.419
27. Polderdijk M.C.E., Brouwer M., Haverkamp L., Ziesemer K.A., Tenhagen M., Boerma D., et al. Outcomes of combined peritoneal and local treatment for patients with peritoneal and limited liver metastases of colorectal origin: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(3):1952–62. DOI: 10.1245/s10434-021-10925-y
28. Repullo D.J., Barbois S., Leonard D., Bohlok A., Van den Audenaerden E.T., Hendlisz A., et al. The absence of benefit of perioperative chemotherapy in initially resectable peritoneal metastases of colorectal cancer origin treated with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A retrospective analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(7):1661–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.01.018
29. Marques R.P., Duarte G.S., Sterrantino C., Pais H.L., Quintela A., Martins A.P., et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:54–62. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.006
30. Cremolini C., Antoniotti C., Lonardi S., Bergamo F., Cortesi E., Tomasello G., et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Retrospective analysis of the TRIBE trial by GONO. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1528–34. DOI: 10.1093/annonc/mdy140
31. Avallone A., Giuliani F., Nasti G., Montesarchio V., Santabarbara G., Leo S., et al. Intermittent or continuous panitumumab (PAN) plus FOLFIRI for first-line treatment of patients (pts) with RAS/BRAF wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): A randomized phase II trial (IMPROVE). *J Clin Oncol*. 2023;41(16_suppl):3571. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3571

32. *Antoniotti C., Germani M.M., Rossini D., Lonardi S., Pietrantonio F., Santini D., et al.* FOLFOXIRI and bevacizumab in patients with early-onset metastatic colorectal cancer. A pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies. *Eur J Cancer.* 2022;167:23–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.02.031
33. *Sun C.F., Zhang D., Gao Y., Mao X.Y., Tan Z.H., Bao S.L., et al.* Application of imaging indicators based on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Front Oncol.* 2022;12:888680. DOI: 10.3389/fonc.2022.888680
34. *Koopman M., Antonini N.F., Douma J., Wals J., Honkoop A.H., Erdkamp F.L., et al.* Randomised study of sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan and oxaliplatin in advanced colorectal cancer, an interim safety analysis. A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) phase III study. *Ann Oncol.* 2006;17(10):1523–8. DOI: 10.1093/annonc/mdl179
35. *Koopman M., Antonini N.F., Douma J., Wals J., Honkoop A.H., Erdkamp F.L., et al.* Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): A phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9582):135–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61086-1

Сведения об авторах

Трищенко Сергей Юрьевич* — врач-онколог, ассистент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: sergeyld2@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-0961>

Левина Ольга Владимировна — ординатор кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: Levina.o1999@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7870-8777>

Нековаль Валерий Михайлович — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: nekoval_v_m@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>

Балабан Владимир Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением колопроктологии Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: balaban_v_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tsarkov@kkmx.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Information about the authors

Sergey Yu. Trishchenkov* — Oncologist, Teaching Assistant at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: sergeyld2@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-0961>

Olga V. Levina — Resident at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: Levina.o1999@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7870-8777>

Valeriy M. Nekoval — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: nekoval_v_m@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>

Vladimir V. Balaban — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Coloproctology Department, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: balaban_v_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: tsarkov@kkmx.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Трищенко С.Ю., Нековаль В.М., Балабан В.В., Царьков П.В.

Сбор и обработка материалов: Трищенко С.Ю., Нековаль В.М.

Написание текста: Трищенко С.Ю., Левина О.В.

Редактирование: Балабан В.В., Царьков П.В.

Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Левина О.В.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Trishchenkov S.Yu., Nekoval V.M., Balaban V.V., Tsarkov P.V.

Collection and processing of the materials: Trishchenkov S.Yu., Nekoval V.M.

Writing the text: Trishchenkov S.Yu., Levina O.V.

Editing: Balaban V.V., Tsarkov P.V.

Proof checking and approval with authors: Levina O.V.

Поступила: 05.09.2024 Принята: 11.12.2024 Опубликовано: 30.06.2025

Submitted: 05.09.2024 Accepted: 11.12.2024 Published: 30.06.2025