

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ВНУТРИБРЮШНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЦИТОРЕДУКТИВНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМНИРОВАННОЙ МУЦИНОЗНОЙ КАРЦИНОМОЙ АППЕНДИКСА

Д.В. Сидоров, Н.А. Гришин, М.В. Ложкин, А.А. Троицкий, Р.И. Мошуров, С.А. Быкасов, А.Н. Урлова, Е.В. Филоненко

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В статье представлен опыт хирургического лечения 57 больных псевдомиксомой брюшины аппендикулярного генеза. У 32 (56,1%) пациентов операция дополнена интраоперационной фотодинамической терапией (ИОФДТ), у других 25 (43,9%) больных проведена гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ). Представлен анализ по величине индекса перитонеального канцероматоза, полноте циторедукции, объему выполненных операций, послеоперационным осложнениям и госпитальной летальности, отдаленным результатам лечения в двух группах. Показано, что при достоверно худших результатах по показателям полноты циторедукции, полученных в группе ИОФДТ по сравнению с группой ГИВХ, 5-летняя выживаемость в группе с ГИВХ составила 86,6%, с ИОФДТ – 65,2%. При этом в группе ИОФДТ был достоверно ниже показатель послеоперационных осложнений (11,1%) и отсутствовала летальность, в группе ГИВХ эти показатели составили 23,8% и 12,0%, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что метод ИОФДТ является эффективным и перспективным для использования при хирургическом лечении псевдомиксомы брюшины.

Ключевые слова: псевдомиксома брюшины, фотодинамическая терапия, гипертермическая химиотерапия, индекс перитонеального канцероматоза, циторедуктивная операция.

Для цитирования: Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Троицкий А.А., Мошуров Р.И., Быкасов С.А., Урлова А.Н., Филоненко Е.В. Интраоперационная фотодинамическая терапия и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия при циторедуктивном хирургическом лечении больных диссеминированной муцинозной карциномой аппендикса // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 23–30. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-23-30.

Контакты: Гришин Н.А., grishinlap@mail.ru

INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY AND HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN CYTOREDUCTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED MUCINOUS CARCINOMA OF APPENDIX

Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Troitsky A.A., Moshurov R.I., Bykasov S.A., Urlova A.N., Filonenko E.V.

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The article presents the experience of surgical treatment of 57 patients with peritoneal pseudomyxoma of appendicular genesis. In 32 (56.1%) patients, the operation was supplemented with intraoperative photodynamic therapy (IOPDT). In the other 25 (43.9%) patients, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) was performed. The analysis according to the value of the peritoneal carcinomatosis index, completeness of cytoreduction, the volume of operations performed, postoperative complications and hospital mortality, as well as long-term treat-

ment results in two groups is presented. It was shown that with significantly worse results in terms of cytoreduction completeness obtained in the IOPDT group compared to the HIPEC group, the 5-year survival rate in the HIPEC group was 86.6%, with IOPDT - 65.2%. At the same time, in the IOPDT group, the rate of postoperative complications was significantly lower (11.1%), and there was no mortality; in the HIPEC group, these indicators were 23.8% and 12.0%, respectively. The results obtained indicate that the IOPDT method is an effective and promising direction in the surgical treatment of peritoneal pseudomyxoma.

Keywords: peritoneal pseudomyxoma, photodynamic therapy, hyperthermic chemotherapy, peritoneal carcinomatosis index, cytoreductive surgery.

For citations: Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Troitsky A.A., Moshurov R.I., Bykasov S.A., Urlova A.N., Filonenko E.V. Intraoperative photodynamic therapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in cytoreductive treatment of patients with disseminated mucinous carcinoma of appendix, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 23–30 (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–4–23–30.

Contacts: Grishin N.A., grishinlap@mail.ru

Введение

Опухоли червеобразного отростка составляют менее 1% от всех злокачественных новообразований. Наиболее частыми морфологическими формами опухолей данной локализации являются муцинозные карциномы (около 50%), аденокарциномы кишечного типа (10%), перстневидно-клеточный рак и нейроэндокринные опухоли [1]. Прогрессирование муцинозных неоплазий низкой степени злокачественности приводит к развитию псевдомиксомы брюшины, которая в настоящее время рассматривается как клинический синдром, а не патоморфологическое определение. При псевдомиксоме в брюшной полости происходит накопление муцинозных масс различной плотности (soft, semi-hard, hard) с различным соотношением опухолевых клеток и степенью инвазии в париетальный и висцеральный листки брюшины [2]. Согласно 8-й редакции международной классификации по системе TNM при стадировании муцинозных опухолей аппендикса оценивается первичная опухоль: T4a-T4b; отдаленное метастазирование: M1a – по брюшине только муцин без опухолевых клеток и M1b – перитонеальный муцинозный карциноматоз [3]. Поражение региональных лимфоузлов при этом заболевании практически не встречается. Выполнение циторедуктивных операций у больных с муцинозными опухолями низкой степени злокачественности позволяет добиться в зависимости от распространенности процесса показателей 5-летней выживаемости на уровне 50–85%. Тот же показатель при немучинозных аденокарциномах червеобразного отростка не превышает 10% [4]. В последние годы для повышения эффективности циторедуктивных операций ряд авторов предлагают применять фотодинамическую терапию, которая характеризуется многовариантностью противоопухолевого ответа [5–8].

Приводим наш опыт хирургического лечения больных псевдомиксомой брюшины с использованием интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ) и гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (ГИВХ).

Материалы и методы

Хирургическое лечение произведено 57 больным псевдомиксомой брюшины аппендикулярного генеза. Критериями включения в исследование были: верифицированная муцинозная неоплазия аппендикса после аппендэктомии или морфологическая картина псевдомиксомы, полученная при биопсии, а также отсутствие другой опухолевой патологии брюшной полости и малого таза. В гендерном отношении преобладали женщины – 40 человек. Возраст пациентов находится в пределах от 25 до 79 лет, средний возраст составил $52,5 \pm 11,7$ лет, большинство пациентов являлись представителями трудоспособной и социально активной группы населения. У 32 (56,1%) пациентов циторедуктивная операция дополнена проведением ИОФДТ, у 25 (43,9%) – ГИВХ. Достоверных различий по полу и возрасту в исследуемых группах не получено. Почти треть (29,2%) пациентов ранее перенесли абдоминальные операции, в том числе по поводу псевдомиксомы. Распространенность процесса оценивали по величине индекса перитонеального карциноматоза (PCI). Использовали разработанные в МНИОИ им. П.А. Герцена методики определения КТ-PCI и УЗИ-PCI, на основе которых оценивали не только поражение каждого из 13 секторов брюшной полости, но и балльное значение PCI, максимально равное 39. При низких показателях $PCI \leq 5$ выполняли диагностическую флуоресцентную лапароскопию. Диагностической задачей являлось не только определение величины PCI, но и планирование операции с учетом степени поражения висцерального листка брюшины, вовлечения в процесс элементов гепатодуоденальной связки и сальниковой сумки, а также предполагаемую полноту циторедукции.

Особенности хирургического этапа

Оперативное вмешательство начинали с рассеечения кожи, подкожной клетчатки и апоневроза по белой линии, по возможности без вскрытия брюшной полости. Острым путем, с использованием электроножа, брюшину отделяли от поперечной фасции и заднего листка апоневроза прямых мышц максималь-

но латерально и дорсально, вплоть до поясничных мышц. Дефекты брюшинного листка ушивали во избежание истечения жидкости или муцинозных масс. Если изменения париетальной брюшины были не выражены, то ее мобилизацию производили вместе с соединительнотканными структурами передней брюшной стенки, оставляя по краям разреза апоневротическую ленту шириной около 1 см для последующего ушивания. Верхней границей мобилизации париетальной брюшины являлась диафрагма, нижней – мочевого пузыря и Дугласово пространство. Затем выполняли лапаротомию. После удаления муцина различных фракций и аспирации асцитической жидкости производили субтотальную резекцию или экстирпацию измененного большого сальника. Затем мобилизовали ободочную кишку и ректосигмоидный отдел толстой кишки также, как при субтотальной колэктомии. При псевдомиксеме в зависимости от степени изменений червеобразного отростка и купола слепой кишки, а также распространенности процесса выполняли или правостороннюю гемиколэктомию, или аппендэктомию. Париетальную брюшину удаляли острым путем тремя блоками: брюшина правого латерального канала и правой половины диафрагмы, левого латерального канала с оставшейся частью брюшины диафрагмы и тазовую с висцеральным листком, начиная с корня брыжейки. Удаляли все опухолевые импланты из сальниковой сумки, Дугласова пространства, с капсулы печени, при необходимости резецировали или удаляли органы брюшной полости и малого таза.

Основой циторедуктивной операции при канцероматозе является максимально возможное удаление париетального листка брюшины – субтотальная париетальная перитонэктомия, поражение висцерального листка является главным препятствием к выполнению оптимальной циторедукции. Наиболее часто удаляемыми органами являются матка с придатками, селезенка, правая половина ободочной кишки и аппендикс. Учитывая характер распространения опухолевых клеток, более чем в половине случаев приходится резецировать правый купол диафрагмы и мочевого пузыря. Основным принципиальным моментом при сохраненном аппендиксе является выбор объема вмешательства по поводу его опухоли: правосторонняя гемиколэктомию или аппендэктомию. Учитывать нужно величину PCI и распространенность опухоли на слепую кишку.

Методика интраоперационной фотодинамической терапии

ИОФДТ выполняли по методике, разработанной в МНИОИ им. П.А. Герцена. В качестве фотосенсибилизаторов использовали два препарата: фотогем и фотосенс. Первый вводили внутривенно за 48 ч до операции в дозе 2,5 мг/кг массы тела, второй – за 2–8

ч до начала сеанса облучения в дозе 0,2 мг/кг массы тела. Больные соблюдали строгий световой режим в течение 4 или 8 нед при использовании фотогема или фотосенса соответственно. Во время сеанса ИОФДТ облучению подвергались стенки брюшной полости, не удаленные участки париетальной брюшины, пораженные, но не подвергшиеся резекции органы: желудок, мочевого пузыря, селезенка, а также края лапаротомной раны. Для выполнения манипуляции использовали лазерную установку ЛФТ-630/675-01-Биоспек (ООО «Биоспек», Россия) с длиной волны 630 нм (для фотогема) и 672 нм (для фотосенса), специальный трансдьюсер с наружным диаметром 10 мм, через который проводили цилиндрический диффузор диаметром 1,5 мм. На расстоянии 2,5 см от дистального конца трансдьюсера на $1/2$ окружности вырезано специальное «окно». Использование данной конструкции позволяло обеспечивать нужное направление светового потока. Ободочную кишку и петли тонкой кишки защищали специальной светонепроницаемой пленкой. Последовательно, с перекрытием световых полей проводили обработку всех свободных участков брюшной полости, в среднем около 20 позиций по 2,5 мин на каждую. Плотность мощности световой энергии составляла от 6 до 10 Дж/см². «Слепая» часть трансдьюсера была постоянно обращена к петлям тонкой кишки во избежание их специфического поражения. Однако с учетом времени резекционного этапа висцеральная брюшина также получала терапевтическую дозу лазерного облучения.

Методика гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии

ГИВХ проводили после завершения хирургического этапа по методике Coliseum (открытый контур). Края раны вывешивали лигатурами на кольцевом ранорасширителе, а в последнее время на многофункциональном ранорасширителе TOMPSON. Использовали аппарат SunCHIP (GamidaTech, Франция). В качестве цитостатика применяли цисплатин в дозе 100 мг/м² на 400 мл физиологического раствора. Рабочая температура на входе составляла 43–44°C, на выходе – 42–43°C. Процедура с использованием непосредственно химиопрепарата длилась 60 мин. Во время процедуры тщательно контролировали температурный режим в различных отделах брюшной полости и проходимость дренажных трубок. Учитывая циторедуктивный характер операции, в брюшной полости, несмотря на ее предварительную санацию, остается большое количество мелких фрагментов жировой клетчатки, которая нарушает дренажную функцию системы и тем самым вызывает локальную гипертермию в отдельных участках брюшной полости. Температуру тела контролировали используя пищеводный и кожный датчики, не допуская ее подъема выше 39,5°C.

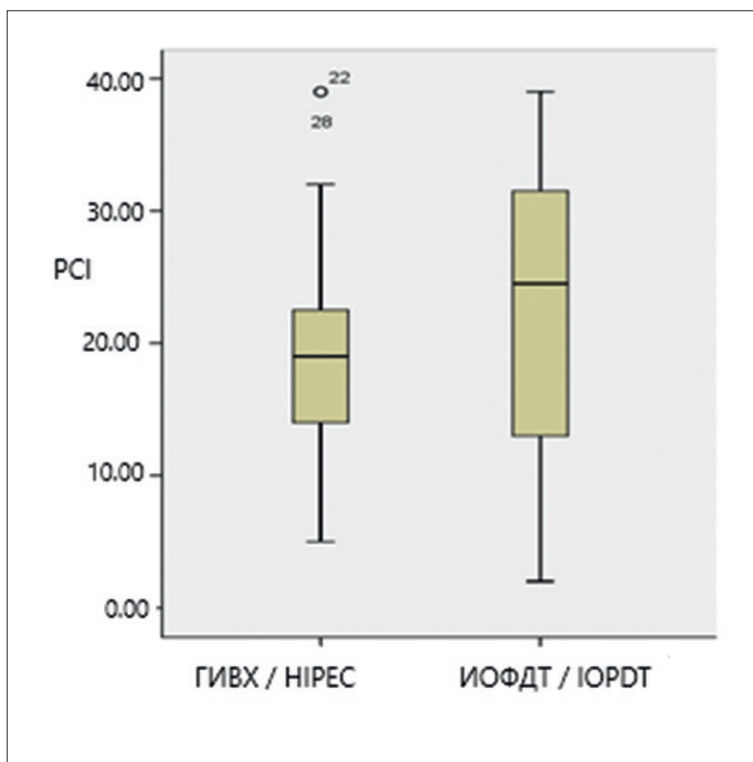


Рис. 1. Распределение больных по PCI
Fig. 1. Distribution of patients by peritoneal carcinomatosis index

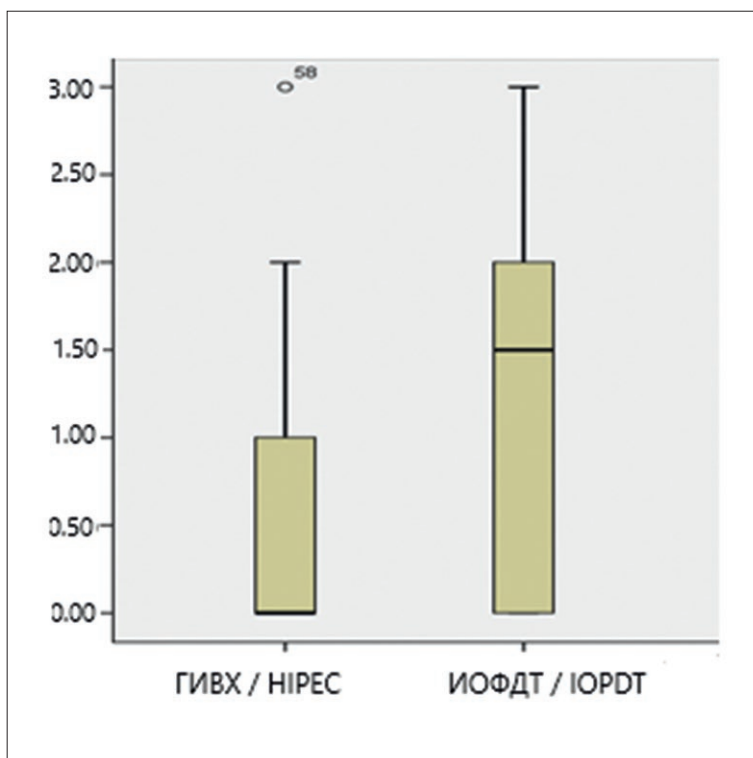


Рис. 2. Распределение больных по полноте выполненных циторедуктивных операций
Fig. 2. Distribution of patients according to the completeness of performed cytoreductive operations

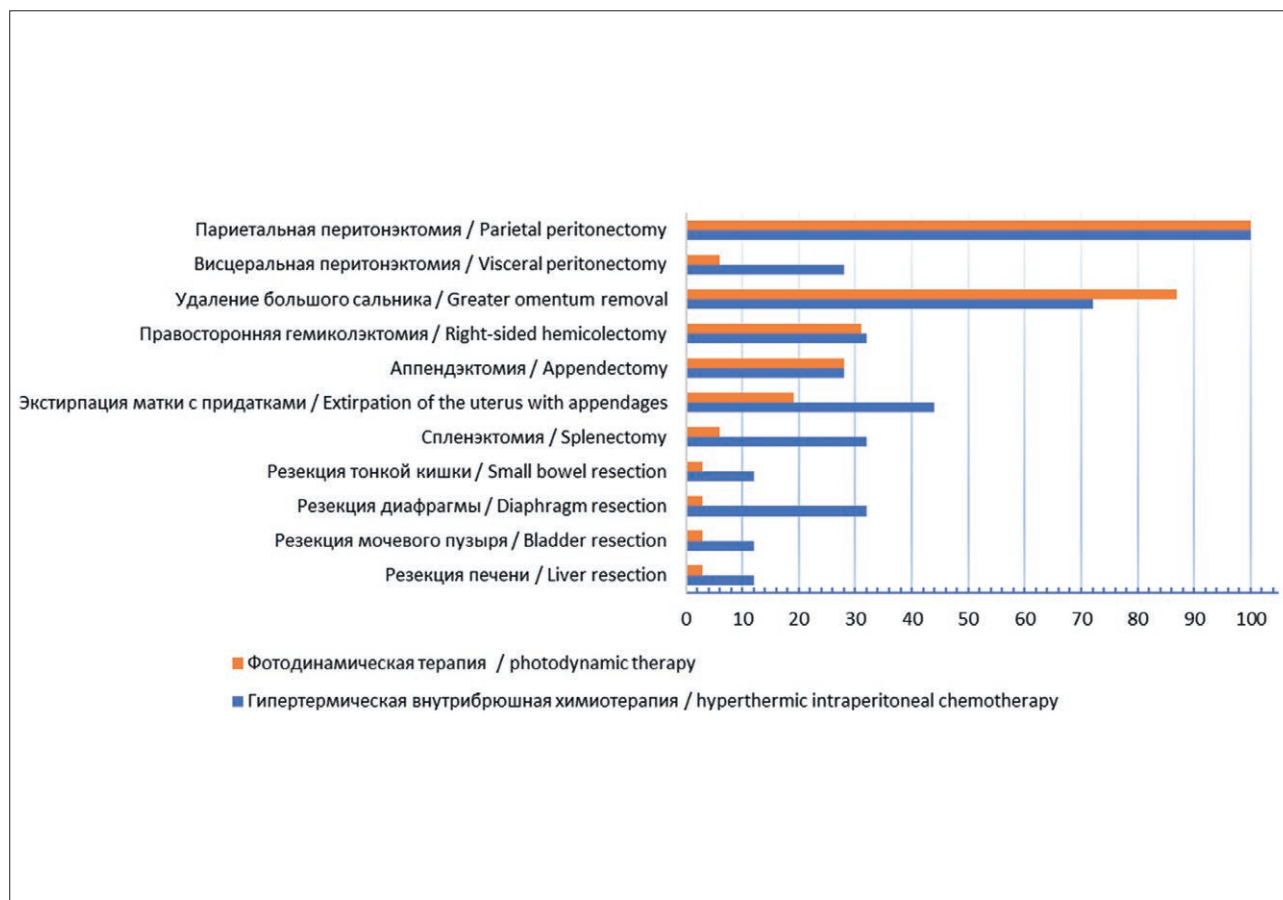


Рис. 3. Распределение больных по объему операции
Fig. 3. Distribution of patients by volume of surgery

Результаты

Непосредственные результаты

Среднее значение PCI в общей группе пациентов составило $20,75 \pm 10,6$ балла. В группе с проведенной ИОФДТ оно было выше и составило $22 \pm 10,5$ балла, с ГИВХ – $19,0 \pm 8,9$ балла. При сравнительной оценке методом Манна-Уитни достоверной разницы в распространенности процесса не выявлено ($p=0,171$) (рис. 1).

Качество операции оценивали по индексу полноты циторедукции CC (Complete Cytoreduction Score). Оптимальная циторедукция (CC0-1) достигнута у 40 пациентов (70,2%), у оставшихся 17 больных (29,8%) остаточная опухоль составила от 2,5 мм до 2,5 см и более. При анализе качества операции у пациентов с ИОФДТ установлено, что число больных с оптимальной и с неоптимальной (CC2-3) циторедукцией примерно равно: 18 (51,4%) и 17 (48,6%), соответственно. Совершенно другое соотношение получено в группе с ГИВХ. Оптимальной циторедукции удалось добиться у 21 (91,3%) больного, из них у 18 (85,7%) остаточная опухоль не визуализировалась (CC0), у остальных ее размеры не превышали 2,5 мм (CC1). Неоптимальная циторедукция (CC2) была отмечена

лишь у 4 пациентов (8,7%). При сравнительной оценке достоверно большее число оптимальной циторедукции ($p=0,002$) получено в группе с интраоперационной ГИВХ (рис. 2).

Проведен сравнительный анализ выполненных объемов операции в исследуемых группах. Всем больным была выполнена субтотальная париетальная перитонэктомия. Парциальное удаление висцерального листка почти в 5 раз чаще произведено у больных с ГИВХ: 28% против 6,3% в группе с ИОФДТ. Если количество резекций или экстирпаций большого и малого сальника (72% и 87,5%), гемиколэктомий (32% и 31,2%), аппендэктомий (28% и 28,1%) в сравниваемых группах сопоставимо, то налицо явная тенденция к расширению объема хирургического вмешательства в группе ГИВХ за счет экстирпации матки с придатками (44% против 18,7%), спленэктомии (32% против 6,3%), резекции диафрагмы (32% против 3,1%), резекции мочевого пузыря, печени, тонкой кишки (12% против 3,1%) (рис. 3).

Осложнения в процессе лечения выявлены у 9 (15,7%) пациентов, из них у 3 в группе ИОФДТ и у 6 в группе ГИВХ. Госпитальная летальность составила 5,2%, все умершие были из группы ГИВХ. Характе-

ристика послеоперационных осложнений отражает оправданность выбора циторедуктивной операции, как метода лечения, ее объема и комбинации интраоперационного противоопухолевого метода. В общей группе с оптимальной циторедукцией осложнения наблюдались у 14,6%, а с циторедукцией полнотой СС2–3 – у 20,8%. Вместе с тем, у больных, которым выполняли ИОФДТ и достигли оптимальной циторедукции, частота осложнений составила 11,1%, в группе с ГИВХ осложнения наблюдались чаще более чем в 2 раза (23,8%).

Анализ тяжести осложнений в общей группе пациентов показал, что 2 степень по Clavien-Dindo наблюдалась в 4 случаях (ИОФДТ=2, ГИВХ=2), 3а – в 2 (ИОФДТ=1, ГИВХ=1), 4а – в 4 (все ГИВХ), 4в – в 4 (все ГИВХ) и летальный исход (5 степень) имел место у 3 больных (все ГИВХ). Данные приведены с учетом сочетания этих осложнений у 9 пациентов. Наиболее частым осложнением был гастростаз, который зарегистрирован у 6 больных и, очевидно, связанный с удалением полностью замещенного опухолью сальника. В 2 наблюдениях выявлены нагноение послеоперационной раны и перфорация тонкой кишки. При сравнительном анализе частота осложнений в группе ГИВХ составила 24%, ИОФДТ – 9,4%. Все 3 летальных случая произошли в группе ГИВХ, летальность в ней составила 12%. Основной причиной смерти явилась полиорганная недостаточность, при этом пусковые механизмы были разными: несостоятельность илеотрансверзоанастомоза, панкреонекроз и множественные пролонгированные перфорации тонкой кишки. Больным были выполнены неоднократные ре-лапаротомии, однако спасти их не удалось. Обращает на себя внимание, что РСИ у них находился в пределах 20–24 баллов, но пришлось добиваться оптимальной циторедукции (СС1 – 2 случая, СС0 – 1 случай) для выполнения ГИВХ. В группе с ИОФДТ летальных исходов не было.

Отдаленные результаты

Общая 5-летняя выживаемость больных в группе ГИВХ составила 86,6%. В группе пациентов, у которых в качестве дополнительного интраоперационного метода использовали фотодинамическую терапию, медиана выживаемости составила 66 мес, 5-летняя выживаемость – 65,2%.

Обсуждение

Золотым стандартом лечения больных псевдомиксомой брюшины считается циторедуктивная операция с ГИВХ. Показатели 5-летней выживаемости укладываются в интервал от 62 до 92,5%, при частоте осложнений 25–54,8% и летальности 2–9% [9–11]. Однако это результаты тщательно отобранной группы пациентов. В нашей реальности, когда центров, занимающихся хирургическим лечением канцеро-

матоза в России единицы, а больных, несмотря на крайне низкую заболеваемость, все же достаточное количество, нельзя ограничиться рассмотрением тактики лечения такой малочисленной группы. Другим важным моментом являются противопоказания к применению гипертермической химиотерапии. К общим ограничениям относится возраст старше 70 лет, скомпromетированная функция мочевого выделительной системы, дыхательная недостаточность; к местным – необходимость выполнения оптимальной циторедукции. Глубина пенетрации цитостатика даже при 42–43°C ограничена 3 мм. Оставление остаточной опухоли большего размера, особенно в случае СС3, делает эту процедуру при всей ее агрессивности бессмысленной. Утвержденных стандартов лечения больных псевдомиксомой брюшины нет, поэтому для каждого больного выбирается персонализированный план лечения. Операция должна быть тщательно спланирована. По данным КТ-РСИ и УЗИ-РСИ оценивается распространенность процесса, вовлечение серозы тонкой и толстой кишки и их брыжеек, гепатодуоденальной связки, сальниковой сумки. На основании накопленного опыта считаем, что при РСИ выше 20 баллов планирование циторедукции с ГИВХ нецелесообразно, так как попытка добиться оптимальной полноты циторедукции не только сомнительна, но и чревата развитием фатальных осложнений. Использование в качестве противоопухолевого агента ИОФДТ ограничивается необходимостью экспозиции фотосенсибилизатора в течение от 4 до 48 ч и сложностью воздействия на висцеральную брюшину. Однако появились работы, в которых доказано, что во время хирургического этапа лечения, то есть не менее 4 ч, поглощенная доза от операционных ламп соответствует таковой при лазерном облучении, и при этом происходит обработка обоих листков брюшины [12]. К тому же анализ послеоперационных осложнений подтвердил безопасность этой методики и практически отсутствие к ней противопоказаний. А полученные отдаленные результаты, с учетом исходных значений РСИ и достоверно худших показателей циторедукции в группе ИОФДТ, делает метод ИОФДТ в данной клинической ситуации более предпочтительным к применению благодаря достоверно более низкой частоте развития послеоперационных осложнений и отсутствию летальности.

Заключение

В основе идеологии лечения больных псевдомиксомой брюшины лежит максимально возможное удаление опухолевой ткани из брюшной полости. Учитывая отсутствие при этом заболевании гематогенного и лимфогенного метастазирования, именно местный контроль определяет прогноз и качество жизни пациента. Ограниченные возможности системной химио-

терапии при муцинозной неоплазии подталкивают к хирургической агрессии и радикализму, однако эффективность лечения зависит от тщательной селек-

ции, «золотой серединой» которой является разумное соотношение между возможной полной циторедукцией и качеством жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lord A.C., Shihab O., Chandrakumaran K., Mohamed F., Cecil T.D., Moran B.J. Recurrence and outcome after complete tumour removal and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 512 patients with pseudomyxoma peritonei from perforated appendiceal mucinous tumours//*Eur J Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 41 (3). – P. 396–9. doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.476.
2. Sparks D.S., Morris B., Xu W., Fulton J., Atkinson V., Meade B., Lutton N. Cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis secondary to mucinous adenocarcinoma of the appendix//*Int Surg.* – 2015. – Vol. 100 (1). – P. 21–8. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00089.1
3. Arnason T., Kamionek M., Yang M., Yantiss R.K., Misdrayi J. Significance of proximal margin involvement in low-grade appendiceal mucinous neoplasms//*Arch Pathol Lab Med.* – 2015. – Vol. 139 (4). – P. 518–521.
4. Overman M.J., Fournier K., Hu C.Y., Eng C., Taggart M., Royal R., Mansfield P., Chang G.J. Improving the AJCC/TNM staging for adenocarcinomas the appendix: the prognostic impact of histological grade//*Annals of surgery.* – 2013. – Vol. 257 (6). – P. 1072–1078.
5. Grishin N.A., Suleimanov E.A., Lozhkin M.N., Chissov V.I., Urlova A.N., Shul'Gin M.A., Kaprin A.D., Filonenko E.V. Cytoreductive surgical treatment with intraoperative photodynamic therapy in patients with mucinous peritoneal carcinomatosis//*Biomedical Photonics.* – 2017. – Vol. 6 (3). – P. 49–52.
6. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Zharkova, N.N., Kozlov, D.N., Smirnov V.V., Clinical fluorescence diagnostics in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN//*Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering.* – 1995. – Vol. 2325. – P. 375–380.
7. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology//*Russian Journal of General Chemistry.* – 2015. – Vol. 85 (1). – P. 211–216.
8. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Yakubovskaya R.I., Sukhin D.G., Galpern M.G., Vorozhtsov G.N., Gulina A.V., Zhitkova, M.B., Zharkova, N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PD//*Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering.* – 1995. – Vol. 2325. – P. 364–366.
9. Robella M., Vaira M., Cinquegrana A., Borsano A., De Simone M. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: risk factors for morbidity and postoperative outcome//*Minerva Chir.* – 2019. – Vol. 74 (3). – P. 195–202. doi: 10.23736/S0026-4733.18.07649-6
10. Oemrawsingh A., de Boer N.L., Brandt-Kerkhof A.R.M., Verhoef C., Burger J.W.A., Madsen E.V.E. Short-term complications in elderly patients undergoing CRS and HIPEC: A single center's initial experience//*Eur J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 45 (3). – P. 383–388. doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.545
11. Rizvi S.A., Syed W., Shergill R. Approach to pseudomyxoma peritonei//*World J Gastrointest Surg.* – 2018. – Vol. 10 (5). – P. 49–56. doi: 10.4240/wjgs.v10.i5.49
12. Сулейманов Э.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия больных с первичными и метастатическими опухолями брюшины. Автореферат диссертации

REFERENCES

1. Lord A.C., Shihab O., Chandrakumaran K., Mohamed F., Cecil T.D., Moran B.J. Recurrence and outcome after complete tumour removal and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 512 patients with pseudomyxoma peritonei from perforated appendiceal mucinous tumours. *Eur J Surg Oncol*, 2015, vol. 41 (3), pp. 396–9. doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.476.
2. Sparks D.S., Morris B., Xu W., Fulton J., Atkinson V., Meade B., Lutton N. Cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis secondary to mucinous adenocarcinoma of the appendix. *Int Surg*, 2015, vol. 100 (1), pp. 21–8. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00089.1
3. Arnason T., Kamionek M., Yang M., Yantiss R.K., Misdrayi J. Significance of proximal margin involvement in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, vol. 139 (4), pp. 518–521.
4. Overman M.J., Fournier K., Hu C.Y., Eng C., Taggart M., Royal R., Mansfield P., Chang G.J. Improving the AJCC/TNM staging for adenocarcinomas the appendix: the prognostic impact of histological grade. *Annals of surgery*, 2013, vol. 257 (6), pp. 1072–1078.
5. Grishin N.A., Suleimanov E.A., Lozhkin M.N., Chissov V.I., Urlova A.N., Shul'Gin M.A., Kaprin A.D., Filonenko E.V. Cytoreductive surgical treatment with intraoperative photodynamic therapy in patients with mucinous peritoneal carcinomatosis. *Biomedical Photonics*, 2017, Vol. 6 (3), pp. 49–52.
6. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Zharkova, N.N., Kozlov, D.N., Smirnov V.V., Clinical fluorescence diagnostics in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 375–380.
7. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, Vol. 85 (1), pp. 211–216.
8. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Yakubovskaya R.I., Sukhin D.G., Galpern M.G., Vorozhtsov G.N., Gulina A.V., Zhitkova, M.B., Zharkova, N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PD. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 364–366.
9. Robella M., Vaira M., Cinquegrana A., Borsano A., De Simone M. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: risk factors for morbidity and postoperative outcome. *Minerva Chir*, 2019, vol. 74 (3), pp. 195–202. doi: 10.23736/S0026-4733.18.07649-6
10. Oemrawsingh A., de Boer N.L., Brandt-Kerkhof A.R.M., Verhoef C., Burger J.W.A., Madsen E.V.E. Short-term complications in elderly patients undergoing CRS and HIPEC: A single center's initial experience. *Eur J Surg Oncol*, 2019, vol. 45 (3), pp. 383–388. doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.545
11. Rizvi S.A., Syed W., Shergill R. Approach to pseudomyxoma peritonei. *World J Gastrointest Surg*, 2018, vol. 10 (5), pp. 49–56. doi: 10.4240/wjgs.v10.i5.49
12. Suleimanov E.A. *Intraoperatsionnaya fluorestsennaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya bol'nykh s pervichnymi i metastaticheskimi opukholyami bryushiny.* Avtoreferat dissertatsii na

реферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед.наук. – Москва, 2017. – 48 с.

soiskanie uchenoj stepeni doktora med.nauk. [Intraoperative fluorescence diagnostics and photodynamic therapy of patients with primary and metastatic tumors of the peritoneum. Abstract of dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2017. 48 p.