

ПРИМЕНЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

СКУДСКИЙ М.М.*, ЛУД А.Н.**

УЗ «ВОКОД»*,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет»**

Резюме. Отдалённые результаты хирургического лечения рака желудка нельзя признать удовлетворительными, пятилетняя выживаемость остаётся на уровне 20-55 %. Выбор оптимального варианта лечения больных с указанной патологией до настоящего времени остаётся одной из наиболее сложных и дискуссионных проблем. В большинстве наблюдений опухоль имеет субклинические метастазы или метастазирует по брюшной полости во время радикального хирургического вмешательства. Частота обнаружения свободных раковых клеток на париетальной и висцеральной брюшине у больных с 3-4 стадией к окончанию операции достигает 90%. Это относится и к операциям, включающим нерадикальную лимфодиссекцию, при которой опухолевые клетки вместе с током лимфы из пересеченных лимфатических путей могут попадать в свободную брюшную полость. Имплантационный путь метастазирования рака желудка приводит к канцероматозу брюшины у 30-40% оперированных и является одной из ведущих причин смерти этих больных. Одним из эффективных способов уменьшения вероятности возобновления опухолевого роста из свободных раковых клеток в брюшной полости теоретически является раннее применение внутрибрюшной химиотерапии. Сочетание хирургического метода лечения с внутрибрюшной химиотерапией позволяет улучшить качество жизни, уменьшить частоту или отсрочить возникновение внутрибрюшинных рецидивов опухоли. Это позволяет считать вполне обоснованным включение интраперитонеальной полихимиотерапии в общую схему противоопухолевого лечения рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, интраперитонеальная химиотерапия.

Abstract. The long-term results of the surgical treatment of gastric cancer are considered as unsatisfactory ones - 5-years survival remains on 20-25% level. The option of optimal variant of treatment with the indicated pathology till the present time remains one of the most complex and discussible problem. In the most cases the tumor has subclinical metastasis or metastasized in the peritoneal cavity during the radical surgical intervention. The frequency of detection of free cancer cells on peritoneal and visceral peritoneum in patients with 3-4 stages to the operation completeness reaches 90%. It concerns the operations including non-radical lymphodissection when tumor cells together with lymph flow from cutting lymphatic ways may passe in free peritoneal cavity. Implantation way of gastric cancer metastasizing leads to canceromatosis of peritoneum in 30-40% of operated patients is one of the reasons of theses patients death. The early using of chemical therapy is one of the effective methods of opportunity reduction of tumor growth from free

cancer cells in peritoneal cavity. The combination of surgical methods of treatment with intraperitoneal chemical therapy lets to improve the life quality, reduce the frequency or make later the tumor recurrence. It lets to consider completely based intraperitoneal polychemical therapy in the total scheme of complex treatment of gastric cancer.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, УЗ «ВОКОД», 210038, г.Витебск, пр-т. Московский, 47-77, тел.22-17-08. - Скудский М.М.

К концу 20 столетия во многих странах мира отмечается выраженная тенденция к снижению заболеваемости раком желудка. Однако, новообразование указанной локализации по-прежнему остаётся одним из самых распространённых видов злокачественных опухолей человека, как в структуре заболеваемости, так и смертности, приводя ежегодно к гибели около полумиллиона людей. Наиболее высокая заболеваемость раком желудка в Европе отмечена в Российской Федерации, так как достигает 41 : 100 000 у мужчин и 18 : 100 000 у женщин [13].

Несмотря на широкую распространённость рака желудка, разработку новых подходов к хирургическому и другим видам лечения, исход его не улучшился за последние 30 лет. Отдалённые результаты хирургического лечения рака желудка нельзя признать удовлетворительными, пятилетняя выживаемость остаётся на уровне 20-55 % [1,17]. Даже такой подход к хирургическому лечению рака желудка, как расширенные комбинированные вмешательства, оказывает влияние на отдалённые результаты лишь при поражении локорегионарных лимфатических узлов [11,31].

В США и западно-европейских странах 5-летняя выживаемость радикально оперированных больных не превышает 15–30 %. Хирурги, основываясь на интуитивном ощущении необходимости в проведении более объёмных оперативных вмешательств, также не достигли достоверного увеличения выживаемости больных и не сформировали единую концепцию стандартизированного подхода к хирургическому лечению рака желудка [18,49]. Необходимо отметить достаточно высокие цифры послеоперационной летальности и низкие показатели резектабельности больных, составляющие в среднем 45,5-62,1 % [23,27].

Выбор оптимального варианта лечения больных с указанной патологией до настоящего времени остаётся одной из наиболее сложных и дискуссионных проблем у представителей различных хирургических школ и направлений. Ряд авторов утверждает, что результаты лечения рака желудка не улучшились за счёт широкого применения комбинированных операций, при которых помимо желудка, удаляют органы и анатомические структуры, вовлечённые в опухолевый процесс [19,23,35,42,44]. Однако, многие хирурги-онкологи

считают, что за счёт широкого применения комбинированных вмешательств можно существенно увеличить выживаемость больных [4,8,10,24].

В последнее время в хирургическом лечении рака желудка более широкое применение и распространение получает расширенная лимфаденэктомия (РЛЭ), что по мнению многих исследователей должно увеличить радикализм операций, повысить эффективность хирургических вмешательств, удлинить период времени без рецидивов и метастазов, улучшить отдалённые результаты хирургического лечения [3,6,7,9,10]. Однако, несмотря на многочисленные публикации, среди хирургов нет единого мнения в отношении целесообразности выполнения лимфаденэктомии в объёме Д2 и оценке её результатов [19,42,44]. Данные о роли РЛЭ в хирургическом лечении рака желудка очень противоречивы [18,35]. Значительное количество научных работ из Японии показало, что после РЛЭ отмечается достоверное увеличение выживаемости больных при сравнительно низкой частоте послеоперационных осложнений и летальности [47,49]. Ряд исследований, проведенных в Европе, Южной Африке и США, свидетельствуют о том, что расширенная лимфаденэктомия сопровождается увеличением количества случаев послеоперационных осложнений при отсутствии положительного влияния на выживаемость больных [26,33,34]. Однако в Германии и многих онкологических клиниках стран СНГ выполнение ЛАЭ в объёме Д2 уже стало обязательной частью радикального хирургического лечения [8,10].

Не однозначно отношение онкологов к спленэктомии и резекции поджелудочной железы. По данным А.М.Гарина [1] спленэктомия при Д2 приводит к увеличению таких осложнений, как несостоятельность анастомозов. Кроме того, против спленэктомии существуют и иммунологические аргументы. Резекция поджелудочной железы вызывала септические осложнения, интраабдоминальную инфекцию, образование панкреатических фистул [21,38,44]. Селезёнка является периферическим лимфоидным органом, в котором концентрируются супрессорные, хелперные и часть эффекторных клеток, а также происходит активное антителообразование и продукция гуморальных медиаторов. Учитывая современные данные о важных физиологических функциях селезенки, ухудшение качества жизни у лиц, перенесших спленэктомию, представляется актуальным сохранение селезенки и поджелудочной железы при выполнении расширенной лимфодиссекции без ущерба радикальности операции [9].

Большинство больных раком желудка поступают в стационар в поздние сроки, когда возможности излечения в результате применения одного хирургического вмешательства весьма ограничены из-за биологических особенностей распространения опухоли. Представления о наличии четырёх классических путей распространения (лимфогенного, гематогенного, внутрибрюшного и путём прямого прорастания) в последние 20-30 лет дополнились новыми деталями о вариантах прогрессирования опухоли [11]. Гематогенное метастазирование и перитонеальные имплантационные метастазы не могут быть предотвращены с помощью РЛЭ и являются важными причинами прогрессирования болезни. Одним из способов улучшить

выживаемость больных, является дополнительное (адъювантное) применение химиотерапии. Существует множество различных схем использования химиотерапии у больных раком желудка, которые отличаются друг от друга не только набором химиопрепаратов, но и временем проведения курса, а также способом введения их в организм [13,36,37,48].

Имплантационный путь метастазирования рака желудка приводит к канцероматозу брюшины у 30-40% оперированных и является одной из ведущих причин смерти этих больных [29,40]. Изучение особенностей естественного развития опухоли не даёт основания полагать, что следует пользоваться каким-либо одним универсальным вариантом адъювантного лечения всех пациентов раком желудка. Анализ метастазирования показал, что солитарное метастазирование имеет место в 38 % случаев, тогда как в остальных наблюдениях возникают множественные рецидивы опухолевого процесса. У 54% больных рецидив локализуется в ложе удалённого органа, в оставшейся его части, в регионарных лимфоузлах и на брюшине верхнего отдела брюшной полости. Изолированное отдалённое гематогенное метастазирование выявляется в 1/3 наблюдений, но редко наблюдается при отсутствии метастазов в лимфоузлах или местном внутрибрюшинном рецидиве болезни. Примерно в 60 % наблюдений гематогенного метастазирования обнаруживают поражение печени. Очевидно, что в большинстве наблюдений опухоль имеет субклинические метастазы или метастазирует по брюшной полости во время радикального хирургического вмешательства. Частота обнаружения свободных раковых клеток на париетальной и висцеральной брюшине у больных с 3-4 стадией к окончанию операции достигает 90%. Это относится и к операциям, включающим нерадикальную расширенную лимфодиссекцию, при которых опухолевые клетки вместе с током лимфы из пересеченных лимфатических путей могут попадать в свободную брюшную полость. Одним из эффективных способов уменьшения вероятности возобновления опухолевого роста из свободных раковых клеток в брюшной полости теоретически является раннее применение внутрибрюшной химиотерапии [13,43].

На Второй международной конференции по внутрибрюшной химиотерапии в г.Сан-Диего (США 1988) было подчёркнуто, что при распространённых опухолях брюшной полости более анатомически адекватными является внутрибрюшной путь введения химиопрепаратов в качестве адъювантного лечения. В условиях комплексного лечения распространённых форм рака желудка с применением химиотерапевтического компонента, наиболее значимый вклад принадлежит развитию методов нетрадиционной химиотерапии, а также применению альтернативных путей введения химиопрепаратов [5,14].

Тесная взаимосвязь площади поражения серозного покрова желудка и выживаемости продемонстрировали японские учёные. Исследования показали, что у 68,5 % больных с площадью прорастания опухоли в серозную оболочку более 20 см² всегда обнаруживают свободные раковые клетки в брюшной полости [45]. Пятилетняя выживаемость у больных при отсутствии свободных

раковых клеток в брюшной полости составила 49,3 %, тогда как при наличии таковых она была 15,4 %. По данным N.Kaibara и соавт. практически у всех пациентов с поражением серозного покрова желудка на участке 15-20 см² при цитологическом исследовании смывов с брюшины Дугласова кармана обнаруживали опухолевые клетки. Наличие свободных раковых клеток в брюшной полости сопровождалось более низкой выживаемостью и возникновением внутрибрюшных рецидивов [25,46]. Интересно, что в группе больных с площадью поражения серозного покрова менее 20 см² чаще отмечалось гематогенное метастазирование [39]. Опухолевые клетки пенетрировавшие серозную оболочку, значительно слабее связаны между собой, нежели в первичной опухоли. Поэтому происходит их отрыв и распространение по свободной брюшной полости даже при самых незначительных манипуляциях.

Одним из основных различий в подходах к адъювантной химиотерапии является срок начала лечения после оперативного вмешательства. В большинстве стран (США, Европа) она проводится через 28-46 дней. В Японии курсы адъювантной химиотерапии начинаются интраоперационно или в раннем послеоперационном периоде. Учитывая, что период удвоения рака желудка в среднем составляет 40-80 сут., отсроченное проведение химиотерапии ограничивает терапевтический эффект [13].

Последние 15 лет неуклонно возрастает интерес к изучению эффективности внутрибрюшного введения противоопухолевых препаратов при раке желудка, как способа профилактики и лечения канцероматоза брюшины. При этом используются различные комбинации митомицина, 5-фторурацила, цисплатина, вепезида. По мнению Y.Yonemura [51], неудовлетворительные результаты лечения канцероматоза брюшины обусловлены плохим проникновением противоопухолевых препаратов в брюшную полость при химиотерапии из-за наличия гематоперитонеального барьера. В многочисленных публикациях рассматриваются различные вопросы, связанные с применением нового метода: дозы и сроки введения химиопрепаратов [28,32,41], их фармакокинетика как в асцитической жидкости, так и в плазме [12]. Исследуются не только пригодные для внутримышечного введения химиопрепараты, но и растворы для их разведения [14].

Wansik Yu [50] сообщает о результатах рандомизированного исследования, проведенного с целью оценки эффективности ранней послеоперационной внутрибрюшной химиотерапии митомицином С и 5-фторурацилом у 125 больных распространенным раком желудка. Контрольную группу составили 123 пациента, получивших только хирургическое лечение. 5-летняя выживаемость составила 54,0% в испытываемой группе и 40,1% - в контрольной. Улучшение выживаемости после дополнительной внутрибрюшной полихимиотерапии было статистически достоверно для подгрупп больных, у которых имелось прорастание опухоли серозной оболочки желудка (48,6% и 27,7%), метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (44,5% и 22,9%), размеры опухоли превышали 5 см (47,3% и 30,0%), опухоль была представлена низкодифференцированной

аденокарциномой (59,5% и 29,6%). В группе комбинированного лечения отмечено статистически недостоверное увеличение частоты послеоперационных осложнений (28,8% против 20,3% в контрольной группе). Автор считает, что ранняя послеоперационная интраперитонеальная химиотерапия может улучшить результаты лечения распространенного рака желудка.

Заслуживают интереса исследования Р.Н.Sugarbaker [20], который утверждает, что использование интраперитонеальной химиотерапии позволяет улучшить результаты хирургического лечения злокачественных опухолей брюшной полости. Перитонеально-плазменный барьер способствует применению высоких доз химиопрепаратов. Однако необходимо учитывать и возможность развития общетоксических реакций. Известно, что скорость резорбции вещества, вводимого в ткани, зависит от его относительной молекулярной массы. Вещества с относительной молекулярной массой, превышающей 18000-20000 дальтон, резорбируются преимущественно лимфатическими капиллярами (процесс относительно медленный), препараты с низкой молекулярной массой диффундируют, в основном, через стенки кровеносных капилляров с дальнейшим быстрым выходом препаратов в периферический кровоток. Противоопухолевые химиопрепараты являются веществами с низкой молекулярной массой, вследствие чего быстро всасываются кровеносными капиллярами из мест введения. Теме регуляции резорбции лекарственных препаратов с помощью веществ-носителей посвящено множество научных работ. В практике ряда онкологических учреждений применяются оригинальные методики химиотерапии с использованием естественных сред организма в качестве растворителей химиопрепаратов: аутолимфохимиотерапия, аутоплазмохимио-терапия, аутоэритроцитомасляно-химиотерапия. Нетрадиционные методики химиотерапии на аутосредах организма являются основным направлением научного поиска и практической разработки в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте [14]. Sugarbaker в одной из своих работ приводит соотношение концентрации 5-фторурацила, митомицина С, доксорубицина и цисплатина в брюшной полости и в плазме крови (табл.1.) [12].

Таблица 1

Соотношение концентрации химиопрепаратов в брюшной полости к концентрации в плазме крови после их интраперитонеального введения

препарат	молек. масса	соотношение концентраций
5-фторурацил	130	250
митомин С	334	75
доксорубин	544	500
цисплатин	300	20

В настоящее время внутрибрюшная химиотерапия редко проводится одним препаратом. Логичны попытки сочетания интраперитонеальной и системной химиотерапии [30]. Преимущество полихимиотерапии подтверждается рандомизированными исследованиями Н.Shigeoka с соавт., Е.Nomura с соавт. [16,22]. Заслуживают внимания данные Щепотина И.Б. с соавт. [13], которые опубликовали результаты 3-х летней выживаемости больных раком желудка в трех рандомизированных группах пациентов. Группы по 50 человек. 1 группа - больные после радикального оперативного вмешательства, как единственного метода лечения. 2 группа - пациенты, которые наряду с радикальным оперативным вмешательством получили курс внутривенной химиотерапии препаратами 5-FU и Adriamycin. 3 группа - больные, которые после радикальной операции был проведен курс внутрибрюшной химиотерапии препаратами 5-FU и Adriamycin. Разовые и суммарные дозы химиопрепаратов во 2-ой и 3-ей группах больных были идентичными. При применении в послеоперационном периоде внутрибрюшной химиотерапии было отмечено достоверное увеличение выживаемости по сравнению с больными, которым проведено только оперативное лечение (на 18,7%) и пациентами, получившими системную химиотерапию после хирургического метода (на 17%).

Sautner T. с соавт. [15] провели проспективное рандомизированное исследование для оценки эффективности внутрибрюшной полихимиотерапии у 67 больных, оперированных по поводу рака желудка 3-4 стадии. Из них у 33 применялась адъювантная послеоперационная внутрибрюшная химиотерапия цисплатином, 34 пациента, получавших только хирургическое лечение, составили контрольную группу. В испытуемой группе больные получили в среднем 4 интраперитонеальных введения цисплатина. Кроме тошноты, других побочных эффектов не отмечено. Медиана безрецидивного периода составила в испытуемой и контрольной группах 12,7 и 9,7 месяцев, медиана выживаемости – 17,3 и 16,0 месяцев, соответственно.

Большинство авторов оценивают внутрибрюшную химиотерапию, как достаточно безопасный метод, который не приводит к повышению частоты несостоятельности швов анастомозов и других хирургических осложнений (абсцессов, спаечной кишечной непроходимости) [2,11].

Обзор литературы свидетельствует, что сочетание хирургического метода лечения с внутрибрюшной химиотерапией позволяет улучшить качество жизни, уменьшить частоту или отсрочить возникновение внутрибрюшинных рецидивов опухоли. Это позволяет считать вполне обоснованным включение интраперитонеальной полихимиотерапии в общую схему противоопухолевого лечения рака желудка при прорастании опухоли серозного покрова органа и при наличии в брюшной полости свободных опухолевых клеток. Профилактическое значение метода оценивается в настоящее время неоднозначно, и дальнейшие рандомизированные исследования необходимы для изучения эффективности и разработки новых методик и режимов адъювантной внутрибрюшной химиотерапии. Заслуживают внимания варианты интраперитонеальной полихимиотерапии с модуляцией противоопухолевого

эффекта биологическими, биохимическими модификаторами и гипертермией. Предпочтительной представляется идея дополнения внутрибрюшной химиотерапии системной и максимально раннее начало их проведения (интраоперационно или в раннем послеоперационном периоде).

Литература

1. Гарин, А.М. Злокачественные опухоли пищеварительной системы / А.М.Гарин, И.С. Базин. – М.: “Инфомедиа Паблишерз”, 2003. – 264с.
2. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия (гиих) в комбинированном лечении местно-распространенного и диссеминированного рака желудка / М.И.Давыдов [и др.] // Материалы 3 съезда онкологов СНГ. – Минск, 2004.-2. – С.310.
3. Комбинированная гастрэктомия с расширенной лимфаденэктомией в хирургическом лечении рака желудка. / А.Ф.Черноусов [и др.] // Хирургия. – 1991. – №1. – С.64-69.
4. Романюк, Н.Г. Комбинированные вмешательства при раке желудка с поражением поджелудочной железы / Н.Г.Романюк // Материалы 3 съезда онкологов СНГ. – Минск, 2004.-2. – С.161.
5. Место гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии (гиих) в комбинированном лечении местно-распространенного и диссеминированного рака желудка / М.И.Давыдов [и др.] // Материалы 3 съезда онкологов СНГ. – Минск, 2004.-2. – С.311.
6. Непосредственные результаты хирургического лечения рака желудка с расширенной лимфодиссекцией / Ж.А.Арзыкулов [и др.] // Материалы 3 съезда онкологов СНГ. – Минск, 2004.-2. – С.120.
7. Рак желудка: корреляция формы роста рака желудка с особенностями интрамурального и лимфогенного распространения / М.И.Давыдов [и др.] // Материалы 3 съезда онкологов СНГ. – Минск, 2004.-2. – С.136-137.
8. Расширенная лимфаденэктомия при операциях по поводу распространённого рака желудка / В.Г.Лалетин [и др.] // Вопр. онкол. – 1994. – № 40 (7-12). – С.337-341.
9. Сравнительная оценка непосредственных и ближайших результатов модифицированной лимфодиссекции Д2 и лимфодиссекции Д1 при хирургическом лечении рака желудка / Г.А.Амбарцумян [и др.] // Материалы 3 съезда онкологов СНГ. – Минск, 2004. – 2. – С.119.
10. Черноусов, А.Ф. Хирургия рака желудка / А.Ф.Черноусов, С.А.Поликарпов, Ф.А.Черноусов. – Москва ИЗДАТ, 2004. – 316с.
11. Чиссов, В.И. Адьювантная внутрибрюшная химиотерапия при радикальном и паллиативном лечении рака желудка / В.И.Чиссов, А.М.Авербах // Хирургия. – 1999. – №1. – С.61-65.
12. Шугебекер, П.Х. Применение интраперитонеальной химиотерапии и циторедуктивной хирургии в лечении перитонеального карциноматоза / П.Х.Шугебекер. – Минск, 1998. – 59с.

13. Щепотин, И.Б. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению / И.Б. Щепотин., С.Р.Т. Эванс. – Киев: “Книга Плюс”, 2000. – 228с.
14. Экспериментальная разработка метода хирургической химиотерапии рака желудка / В.Ф. Касаткин [и др.] // Материалы 3 съезда онкологов СНГ. – Минск, 2004.-1. – С.333.
15. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer / T.Sautner [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1994. – 12. – P.970-974.
16. Adjuvant perioperative intraperitoneal chemotherapy for highrisk gastric cancer: result of randomized clinical trial / H.Shigeoka [et al.] // 4th International gastric cancer congress, April 29-May 2, 2001. – New York, 2001. – P.439.
17. Akoh, J.A. Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970 / J.A.Akoh, I.M.C.Macintyre // Br. J. Surgery. – 1992.-79. – P.293-299.
18. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German and Dutch gastric cancer patients / J. J. Bonenkamp [et al.] // World J. Surg. – 1993. – 17. – P.410-415.
19. Dent, D.M. Controlled trials and the R1/R2 controversy in the management of gastric carcinoma / D.M.Dent, M.V.Madden, S.K.Price // Surg. Onkol. Clin. N. Am.-1993. – (3). – P.433-441.
20. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer / P.H.Sugarbaker [et al.] // Cancer Res. – 1990. – 50. – 790-5794.
21. Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma / M.S.Brady [et al.] // Arch. Surg. – 1991. – 126. – P.359-364.
22. Efficacy of intraperitoneal and intravenous chemotherapy and upper abdominal evisceration for advanced gastric cancer / E.Nomura [et al.] // 4th International gastric cancer congress, April 29-May 2, 2001. – New York, 2001.- P.438.
23. Extended lymph-node dissection for gastric cancer / J.J.Bonenkamp [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – 340. – P.908-914.
24. Extended surgical resection in T4 gastric cancer / I. B. Shepotin [et al.] // Am. J. Surg. – 1998.-175. – P.123-126.
25. Freie Tumorzellen in praoperativen Peritoneallavagen bei Patienten mit Magen Karzinomen / B. Soudan [et al.] // Zbl allg Pathol und pathol Anat. – 1989. – 135,2. – P.183-187.
26. Gastric carcinoma: does lymph node dissection alter survival? / H. J. Wanebo [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 1996. – 183. – P.616-624.
27. Hartring, H.H. Influence of surgery on outcomes in gastric cancer / H.H. Hartring, J.J. Bonenkamp, C.J.H. van de Valde // ESMO-EONS Educ. Symp. – Budapest, 2001.-P.97-117.

28. Intraperitoneal administration of cisplatin and etoposide during surgery for patients with gastric cancer / S.Tsujitani [et al.] // *Anticancer Res.* – 1993.-13.-6B. – P.24979.
29. Kurita, A. Intraperitoneal chemotherapy for gastric carcinoma combined with peritoneal dissemination by intraperitoneal catheter with a subcutaneous reservoir / A.Kurita, S.Takashima, T.Takayama. // *Jpn. J. CancerChemother.* – 1994. – Vol..21, №14. – P.2439-2444.
30. Leichman, L. Preoperative systemic chemotherapy + postoperative intraperitoneal (IP) chemotherapy versus surgery alone for potentially curable adenocarcinoma of the stomach: Rationale and desing (meeting abstract) / L. Leichman, J. Peters, F. Muggia // *Fourth International Congress on Anticancer Chemotherapy*, February 25, 1993. – Paris, 1993. – P.80.
31. Maruyama, K. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality / K. Maruyama, K. Okabayshi, T. Kinoshita // *World J. Surgery.* – 1987.-4. – P.418-425.
32. Multicenter randomized study of adjuvant chemotherapy with mitomycin C and tegafur or tegafur-uracil in gastric cancer / S. Arima [et al.] // *Eur. J. Surg.* – 1994. – 160. – P.227-232.
33. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer / M.Sasako [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1995.-82. – P.346-351.
34. No survival benefit from combined pancreaticosplenectomy for gastric cancer / K.Kitamura [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1999.-86. – P.119-122.
35. Patient survival after D1 and D2 dissections for gastric cancer. Long-term results of the MRC randomized surgical trial / A. Cuschieri [et al.] // *Br. J. Canc.* – 1999.-79. – P.1522-1530.
36. Postoperative adjuvant intraperitoneal and intravenous chemotherapy in poor-risk gastric cancer patients / O.Atig [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1991.-10. – P.137.
37. Preoperative and postoperative chemotherapy for potentially respectable gastric carcinoma / J. A. Ajani [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993.-85. – 1839-1844.
38. Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer / J. P. Griffith [et al.] // *Gut*.1995. – 36. – P.684-690.
39. Prognosis of gastric cancer in relation to the square of serosal invasion / Y. Iitsuka [et al.] // *Jap. J. Cancer Clin.* – 1987.-33,-3. – P.273-277 (in Japanese).
40. Prognostic value of peritoneal washing cytology with positive findings for gastric cancer / K. Nakai [et al.] // *4th International gastric cancer congress*, April 29-May 2, 2001. – New York, 2001. – P.392.
41. Prognostic value of positive cytology of abdominal lavage in gastric cancer / J. J. Bonenkamp [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1996.-83. – P.672-674.
42. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma / J. R. Siewert [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1993.-80. – P.1015-1018.
43. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to respectable gastric cancer / M. Yu [et al.] // *Ann. Surg.* – 1998.-228,3. – P.347-354.

44. Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients / J. J. Bonenkamp [et al.] // *Lancet*. – 1995.-345. – P.745-748.

45. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer / M. Ikeguchi [et al.] // *Anticancer Res.* – 1994.-14. – P.2131-2134.

46. Relationship between the area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric carcinoma / N. Kaibara [et al.] // *Cancer*. – 1987.-60. – P.136-139.

47. Takagi, K. Surgical treatment of gastric cancer today / K. Takagi, M. Nishi, T. Kajitani // *Wien Klin. Wochenschr.* – 1987.-99. – P.410.

48. Therapeutic effect of adjuvant chemotherapy consisted of MFC for curatively resected gastric cancer, a multicenter randomized controlled trial / T. Nakajima [et al.] // *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* – 1994.-29. – P.654-662.

49. Treatment results of gastric cancer patients: Japanese experience / T. Kinoshita [et al.] // *Gastric Cancer* / eds. Nishi. – 1993. – P.319-330.

50. Wansik, Yu. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer: A final report / Yu. Wansik // 4th International gastric cancer congress, April 29-May 2, 2001. – New York, 2001. – P.334.

51. Yonemura, Y. A new treatment strategy for peritoneal dissemination peritonectomy intraoperative chemohyperthermia, and EPIC / Y. Yonemura // 4th International gastric cancer congress, April 29-May 2, 2001. — New York, 2001. – P.335.