

А. В. ПРИВАЛОВ, А. А. АНТОНОВ, А. В. ТАРАТОНОВ  
И. В. АСТАФЬЕВ, Л. Ф. ЧЕРНОВА, Т. Н. ГУБАЙДУЛЛИНА, А. В. ВАЖЕНИН

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», Российская Федерация

## БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА

### SAFETY OF HYPERTHERMIC INTRAOPERATIVE INTRAPERITONEAL CHEMOPERFUSION IN TREATMENT OF PERITONEAL CANCEROMATOSIS

Проблема лечения канцероматоза брюшины является одной из наиболее актуальных в современной онкологии. Перитонеальная диссеминация опухоли является частым вариантом прогрессирования рака желудка, яичников, толстой кишки. Так, частота развития канцероматоза после оперативного лечения рака желудка составляет 40–50 % [1].

По данным статистики, средняя продолжительность жизни пациентов при развитии канцероматоза брюшины не превышает 6 месяцев [2]. С учетом этого, закономерно возникает интерес к разработке новых методов лечения, а именно, внутрибрюшинной химиотерапии в сочетании с гипертермией.

Возможной причиной неудовлетворительных результатов системной химиотерапии, используемой с целью профилактики и лечения канцероматоза, является плохое проникновение противоопухолевых препаратов в брюшную полость из-за наличия гематоперитонеального плазматического барьера, представляющего собой комплекс барьеров для диффузии веществ, состоящих из эндотелия, мезотелия и интерстициальных тканей. С другой стороны, гематоперитонеальный плазматический барьер ограничивает реорбцию, цитостатиков из брюшной полости в кровь, позволяя увеличивать дозу цитостатика в сравнении с системной химиотерапией.

По данным литературы, одним из возможных методов лечения канцероматоза брюшины является гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиооперфузия (ГИИХ).

Использование ГИИХ опирается на известные сведения о том, что гипертермия способствует повышению цитотоксичности химиопрепаратов и усиливает их пенетрацию в ткани, так как нагревание снижает интерстициальное давление в опухоли. Кроме того, одним из определяющих моментов эффективности интраперитонеального введения химиопрепаратов с высокой молекулярной массой является длительное нахождение препарата в брюшной полости.

© А. В. Привалов, А. А. Антонов, А. В. Таратонов,  
И. В. Астафьев, Л. Ф. Чернова, Т. Н. Губайдуллина,  
А. В. Важенин, 2015

Комбинацию хирургического метода с последующей интраперитонеальной гипертермической химиооперфузией можно рассматривать как одно из направлений лечения данных больных.

Внутрибрюшинная химиооперфузия основана на достижении более высокой концентрации лекарства в брюшной полости и повышении его накопления в опухолевой ткани, позволяющая создать концентрацию цитостатического препарата в брюшной полости в несколько раз выше, чем в плазме крови, что позволяет снизить периферическую токсичность препарата, при этом усилив его местный эффект [3].

Существует две основные методики выполнения гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии: открытая и закрытая. В большинстве открытых методик используют расширение брюшной полости для увеличения объема перфузата и улучшения омываемости органов брюшной полости. Однако, открытый способ имеет свои недостатки, такие как потеря тепла через открытую лапаротомную рану, возможность утечки цитостатиков, риск для здоровья сотрудников, находящихся в операционной и риск рецидива опухоли в месте соприкосновения расширителя с тканями.

При открытой методике ассистенту необходимо производить постоянное перемешивание перфузионной жидкости для более равномерного распределения температуры перфузата в различных отделах брюшной полости.

Перед закрытой перфузией брюшная полость после циторедукции зашивается, что предотвращает утечку цитостатика и потерю тепла в окружающую среду во время процедуры. Эта техника также дает возможность увеличить пенетрацию молекул лекарственного средства за счет увеличения внутрибрюшного давления. Приверженцы закрытого способа указывают на возможность равномерного распространения раствора в животе за счет внешнего массажа брюшной полости, изменения положения тела больного и увеличения объемной скорости перфузии.

Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиооперфузия сочетает в себе преимущества в фармакокинетике при внутриполостном

введении химиопрепарата (местном увеличении дозы), а также гипертермию (селективный противоопухолевый эффект метода, усиление абластического воздействия, и глубины проникновения) [4].

Однако, в настоящее время не выработаны стандартные параметры методики. Указания отдельных авторов, касающиеся температурных режимов, характера оптимальной циторедукции, объема раствора, мест постановки дренажей, значительно разнятся и чаще всего не обосновываются. Поэтому разработка новых тактических решений использования методов внутрибрюшинной химиоперфузии больных с распространенными формами злокачественных новообразований (ЗНО) представляется актуальной проблемой, имеющей важное практическое значение.

Целью работы явилась оценка безопасности применения комбинированных методов терапии с использованием ГИИХ при перитонеальном канцероматозе.

Исследование проведено на базе Челябинского областного клинического онкологического диспансера. Суммарный опыт — 53 больных, которым была выполнена ГИИХ. Всего было проведено 54 сеанса ГИИХ (один пациент прооперирован дважды).

Возраст больных варьировал от 42 до 60 лет. Средний возраст пациентов составил  $51,4 \pm 2,6$  года.

Среди пролеченных больных 33 пациентки страдали раком яичников. В остальных 20 случаях распределение по виду ЗНО было следующим: мезотелиома брюшины — 3, рак желудка — 5, рак ободочной кишки — 6, рак сигмовидной, ректосигмоидного отдела, прямой кишки — 5, рак аппендикса, псевдомиксома брюшины — 1.

Перфузия производилась по закрытой методике на аппарате Performer HT (RanD, Italy) с объемной скоростью 1000 мл в минуту по сформированному временному контуру раствором, состоящим из растворенных в 7000 мл изотонического (0,9 %) раствора хлорида натрия при высокой концентрации цитостатиков: цисплатина ( $100 \text{ мг/м}^2$ ) в условиях гипертермии ( $42^\circ\text{C}$ ).

До проведения планируемого лечения с целью уточнения распространенности опухолевого процесса и оценки общего состояния пациентам были выполнены общие и биохимические анализы крови и мочи, ЭКГ, рентгенологические и ультразвуковые методы исследования, компьютерная томография, исследование опухолевых маркеров РЭА, СА-19.9, СА-125.

Из 33 больных раком яичников 12 пациенткам было выполнено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками (ЭМсП), резекция большого сальника и у 5 больных выполнялась частичная перитонеумэктомия. У 21 больной объем операции варьировал от стандартной ЭМсП и удаления большого сальника до обширных операций (расширенных при поражении забрюшинных лимфатических узлов и комбинированных операций при инвазии опухолей в соседние или отдаленные органы и структуры в пределах брюшной полости: удаление метастазов в Дугласовом пространстве с формированием противоестественного ануса, холецистэктомия, аппендэктомия, удаление

метастаза с серозной оболочки прямой кишки, операция Гартмана). Всем этим больным выполнялась частичная или полная перитонеумэктомия. У 20 больных другими формами ЗНО с канцероматозом выполнено сочетание ГИИХ с вмешательствами на органах (правосторонняя гемиколэктомия — 5, дистальная субтотальная резекция желудка — 2, операция Гартмана — 2, оментэктомия — 7, 2-сторонняя овариэктомия — 1, экстирпация матки с придатками — 1, удаление метастатического узла малого таза — 1, иссечение метастаза в послеоперационный рубец — 1). В 11 случаях объем вмешательства дополнен также циторедуктивной перитонеумэктомией.

Полноту циторедукции оценивали интраоперационно в зависимости от индекса перитонеального канцероматоза. В целях унификации и удобства применения разных величин оценки полноты циторедукций при РЯ в настоящей работе были использованы индексы (СС от англ. Completeness of Cytoreduction) [4].

Классификация индексов полноты циторедукции:

1) оптимальный (индекс СС — 0) — очаги карциноматоза визуально не определяются;

2) субоптимальный (индекс СС — 1) — остаточные очаги карциноматоза менее 2 см (СС 1a — до 1 см; СС 1b — от 1 до 2 см);

3) неоптимальный (индекс СС — 2) — остаточные очаги карциноматоза более 2 см (СС 2a — от 2 до 3 см; СС 2b — от 3 см до 5 см; СС 2c — более 5 см).

Оптимальная циторедукция была достигнута у 38 пациентов, субоптимальная и неоптимальная циторедукции выполнены у 15 пациентов.

Интраоперационных осложнений, повлекших за собой тяжелые расстройства функций организма, не было. Единственным интраоперационным осложнением, с которым мы столкнулись у некоторых больных, было повышение внутрибрюшного давления вследствие нарушения оттока перфузионного раствора по отводящему зонду. Это легко купировалось сменой положения больного, изменением объемной скорости перфузии или сменой направления потока в отводящих и приводящих дренажах.

Ни одного случая послеоперационной летальности не отмечено. Проявления нефротоксичности, характерные для цисплатина, в виде повышения уровня креатинина и мочевины на 2–7-е сутки были выявлены у 32 % больных и носили транзиторный характер со снижением показателей на фоне инфузионной терапии с форсированием диуреза. При анализе гематологических осложнений ни в одном случае не потребовалось применения стимулирующих гемопоэз факторов, показатели крови самостоятельно возвращались в границы нормы через 12–16 суток. Рвота в течение 3–4 суток сохранялась у 7 пациентов, была тягостной и значительно ухудшала самочувствие больных в раннем послеоперационном периоде. Рвота носила как самостоятельный характер, так и сопровождала парез ЖКТ.

Специфической чертой раннего послеоперационного периода у больных с эметогенными осложнениями при применении цисплатина являлся

длительный (более 2–3 суток) парез кишечника, в отличие от обычных циторедуктивных операций. Дополнительными факторами, влияющими на темп восстановления функции кишечника, были также объем операции и особенно обширная перитонеумэктомия. Во всех случаях явления пареза были разрешены консервативной терапией.

Методика интраоперационной гипертермической химиоперфузии не рассматривается как альтернатива системной химиотерапии, отказ от проведения которой может быть обоснован только резистентностью опухоли к современным цитостатикам. Необходимы дальнейшие исследования для определения показаний и противопоказаний, а также оценки непосредственных и отдаленных результатов использования

интраоперационной гипертермической химиоперфузии.

Таким образом, интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия является безопасной и может выполняться у больных с канцероматозом брюшной полости в сочетании с циторедуктивным хирургическим вмешательством.

Методика ГИИХ не рассматривается как альтернатива системной химиотерапии, отказ от проведения которой может быть обоснован только резистентностью опухоли к современным цитостатикам.

Необходимы дальнейшие исследования для определения показаний и противопоказаний, а также оценки непосредственных и отдаленных результатов использования ГИИХ.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. — 235 с. ; ил.
2. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных / В. М. Мерабишвили. — СПб.: Коста, 2013. — Вып. II, часть II. — 408 с.
3. Беляев А. М. Внутривнутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей / А. М. Беляев, С. Ф. Багненко, Н. В. Рухляда. — СПб.: ЭЛБИ, 2007. — 238 с.
4. Sugarbaker P. H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery / P. H. Sugarbaker. — Washington, 1998. — 59 p.

**Резюме.** Канцероматоз очеревини є однією з найважливіших проблем сучасної онкології. Середня тривалість життя хворих на канцероматоз не перевищує 6 місяців. Одним із можливих методів лікування даної патології є гіпертермічна інтраопераційна інтраперитонеальна хіміоперфузія (ГІХ). У Челябінському обласному онкологічному диспансері проліковано 53 пацієнти з використанням цієї методики. Серйозних ускладнень не відмічено. Нині вивчаються близькі та віддалені результати лікування.

**Ключові слова:** канцероматоз очеревини, гіпертермічна інтраопераційна хіміоперфузія, безпека, ускладнення.

**Summary.** Peritoneal canceromatosis is one of the most important problems of contemporary oncology. Mean survival rate of patients with peritoneal canceromatosis doesn't exceed 6 months. One of the possible treatment methods in such cases is hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC). In Chelyabinsk Regional Oncological Centre 53 patients were treated with HIPEC. No major complications were observed. Short-term and long-term results are being studied.

**Keywords:** peritoneal canceromatosis, HIPEC, safety, complications.

Н. А. АРТЕМОВА, И. И. МИНАЙЛО, В. В. СИНАЙКО

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

### FACTORS AFFECTING RADIOTHERAPY OUTCOMES IN SQUAMOUS-CELL LUNG CANCER PATIENTS

Анализ прогностических факторов при лучевой терапии (ЛТ) пациентов, страдающих неоперабельным плоскоклеточным раком легкого (РЛ), показывает, что определенную роль в исходе заболевания играет степень регрессии опухоли в результате лечения [1–3]. Повысить эффективность лечения

© Н. А. Артемова, И. И. Минайло, В. В. Синайко, 2015

можно путем использования нетрадиционных режимов фракционирования дозы, которые без каких-либо дополнительных воздействий позволяют существенно усилить повреждение опухоли и одновременно щадить окружающие здоровые органы и ткани [4].

Как показывают исследования, в целом неудовлетворительные результаты ЛТ плоскоклеточного