

К.Д. Гусейнов, А.М. Беляев, К.Ю. Сенчик, С.Я. Максимов, А.Ф. Урманчеева, Г.И. Гафтон, Н.А. Микая, О.А. Беляева, Г.С. Киреева, Т.В. Городнова, Н.С. Матвеева

Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC) в лечении рецидивов рака яичника

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Приведены данные литературы и собственные наблюдения в отношении лечения рецидивов рака яичников с использованием гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (HIPEC). Обсуждены возможные осложнения при проведении гипертермической химиоперфузии и проанализирована эффективность метода. Необходимы дальнейшие исследования для установления более определенных критериев назначения абдоминальной химиотерапии у этой категории больных.

Ключевые слова: рак яичников, гипертермическая абдоминальная химиоперфузия.

Ежегодно в мире регистрируется 165 тысяч новых случаев злокачественных новообразований яичников и 101 тысяча смертей от него, в США — 234000 и 13900, в России — 11700 и 7300. Во многих странах эта патология занимает среди злокачественных новообразований 6-е ранговое место. Злокачественные опухоли яичников встречаются у лиц женского пола всех возрастных групп, начиная с младенчества. В России доля рака яичников среди всех злокачественных новообразований колеблется от 3,2% в группе 70 лет и старше до 7,0% (в 40-54 года) и 7,4% (в 15-39 лет) [1].

В связи с высокой частотой запущенных случаев результаты, достигнутые в лечении злокачественных новообразований яичника, скромны. Согласно данным популяционных регистров, пятилетняя выживаемость варьирует от 12 до 42% [2-4,7-9]. Стандартным подходом к лечению рака яичников является хирургическое вмешательство с последующей цикловой полихимиотерапией с адьювантной или лечебной целью. Выбор II линии лечения зависит от времени возникновения рецидива после окончания I линии химиотерапии, режима I линии, общего состояния больной (с учетом тяжести сопутствующих заболеваний). Интервал времени, исчисляемый с момента окончания I линии химиотерапии до регистрации рецидива заболевания (бесплатиновый интервал, интервал без лечения), при условии регулярного обследования в период ре-

миссии предопределяет чувствительность к производным платины.

Принято различать платинорезистентные (бесплатиновый интервал менее 6 мес.) и платиночувствительные (бесплатиновый интервал более 6 мес.) рецидивы рака яичников.

Однако, терапия рецидивов рака яичников остается одним из наиболее дискуссионных разделов онкогинекологии. Тактические вопросы, кого, как и когда лечить по поводу рецидивов рака яичников, пока не решены. По-сути, терапия рецидивов носит паллиативный характер.

Основным путем распространения карциномы яичников является интраперитонеальная диссеминация, преобладающая над лимфогенным и гематогенным путями. Учитывая данную особенность метастазирования, закономерно возникает интерес к разработке новых методов лечения, а именно, внутрибрюшинной химиотерапии. Внутрибрюшинная химиотерапия основана на идее достижения более высокой концентрации лекарства в брюшной полости и повышения его накопления в опухолевой ткани, позволяющая создать концентрацию цитостатического препарата в брюшной полости от 20 до 1000 раз, выше, чем в плазме крови, что позволяет снизить периферическую токсичность препарата, при этом усилив его местный эффект.

Комбинацию гипертермии с внутрибрюшной химиотерапией впервые применили в 1980 г. J.S. Spratt и соавт. при лечении больного с псевдомиксомой брюшины непосредственно после максимального удаления опухоли. Брюшную полость больного промывали в течение 1 часа полутора литрами раствора, содержащего тиофосфамид, нагретого с помощью специально сконструированной системы до 42°C (см.[1]). Осложнений и побочных эффектов отмечено не было. После этого начались интенсивные исследования, посвященные изучению метода при лечении больных с карциноматозом брюшины. На данный момент отмечена эффективность применения гипертермической химиоперфузии у больных с канцероматозом брюшины при раке желудка, колоректальном раке, мезотелиоме и псевдомиксеме брюшины. В 1993 г. B. Salle и

F. Jiljū одними из первых применили гипертермическую перфузию с митомицином и цисплатином для лечения больных с рецидивами рака яичников, резистентных к химиопрепаратам. По результатам этих исследований, у 50% больных удалось достичь выживаемости равной, однако, лишь 4-6 мес.

После разработки и внедрения P.H. Sugarbaker в 1995 г. метода перитонэктомии при циторедуктивных операциях начался новый этап в исследовании гипертермической химиоперфузии, демонстрирующий более оптимистичные результаты и продолжающийся по сегодняшний день. При проведении внутрибрюшной химиотерапии создается замкнутый контур циркулирующего в брюшной полости раствора с цитостатиком.

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. Это достигается различными методами. 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. Также эта техника дает возможность увеличить пénéтрацию 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.

Вопросы фармакодинамики некоторых цитостатиков при гипертермической перфузии изучены, но подходы к выбору препаратов, их комбинациям и дозировкам неоднозначны и разнообразны. В связи с этим, затруднена трактовка полученных данных об эффективности данной методики в комбинированном лечении рака яичников. Синергизм между различными цитотоксическими препаратами и гипертермией начинается при температуре 39°C и он тем выраженнее, чем выше температура. С другой сто-

роны, имеются данные, что у некоторых цитотоксических препаратов при температуре выше 43°C уменьшается благотворное влияние гипертермии и усиливается токсическое воздействие на кишечник.

Гипертермия на уровне до 43°C не оказывает никакого влияния на частоту осложнений. Существует несколько уровней гипертермии, применяемых для данного метода. Основная часть публикаций посвящена гипертермическому режиму внутрибрюшной химиотерапии при температуре 41°C — 43°C и лишь некоторые из них рассматривают мягкие или жесткие режимы гипертермической перфузии.

В течение последнего десятилетия появились результаты нескольких рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность и переносимость интраперитонеальной химиотерапии в первой линии лечения рака яичников. В частности, проводилось сравнение внутривенного и внутрибрюшинного путей введения стандартных доз таксола и карбоплатина. В большинстве работ продемонстрированы преимущества интраперитонеальной химиотерапии (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)) как в показателях безрецидивной и так и общей выживаемости [1,5-9].

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 химиотерапии больных с рецидивами рака яичников представляется актуальной проблемой, имеющей важное практическое значение.

Целью работы явилось повышение эффективности лечения рецидивов рака яичника путем применения комбинированных методов терапии с использованием интраперитонеальной химиоперфузии.

Обоснованием введения в план лечения хирургического этапа являлась необходимость решения следующих задач: 1) проведение тщательной ревизии малого таза и брюшной полости с обязательным осмотром и пальпацией области желудка, печени, селезенки, диафрагмы, парааортальных лимфатических узлов для установления степени распространенности опухолевого процесса; 2) выполнение максимально возможной циторедукции, которая позволит значительно уменьшить массу опухоли, что улучшит результаты проведения химиотерапии; 3) ликвидация спаечного процесса после предыдущих вмешательств для равномерного распределения цитотоксического агента в брюшной полости и

малом тазу; 4) выполнение интраоперационного лаважа с целью механического удаления свободных опухолевых клеток, свертков фибрина и сгустков крови из брюшной полости после выполнения хирургического этапа.

Комбинация агрессивного хирургического лечения с НИРЕС брюшной полости показана лишь при условии полной циторедукции без оставления резидуальной опухоли. В этом случае возможности гипертермической химиоперфузии являются максимальными. В то же время, проведение НИРЕС в условиях остаточной опухоли в брюшной полости может лишь нивелировать и даже дискредитировать методику в связи с возможностью увеличения послеоперационных осложнений при низкой общей эффективности.

Материал и методика

Решение поставленных задач достигалось выполнением повторного хирургического вмешательства с использованием продольного разреза (заходящего за пупок), дающего возможность широкого доступа и полного обзора брюшной полости. К

Кроме того, широкий продольный разрез обеспечивал меньшую травматичность операции, в частности, при выведении из брюшной полости больших конгломератов опухолевых масс. Во время повторных чревосечений, после ревизии выполнялся тот объем вмешательства, какой технически оказывался возможным с учетом необходимости выполнения максимальной циторедукции.

Перфузия производилась по закрытой методике посредством роликового перфузионного насоса с объемной скоростью 600–1200 мл в минуту по сформированному временному контуру раствором, состоящим из растворенных в 4000 мл изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия при высокой концентрации цитостатиков: цисплатина (100 мг/м²) или доксорубицина (25 мг/м²) в условиях гипертермии (420С-430С). Поддержание достаточного температурного режима осуществлялось при помощи термостата (термобаня серии LOIP LB-200). Закрытая методика выполнения перфузии позволяет исключить контакт медицинского персонала с агрессивным воздействием перфузата, содержащим цитостатические агенты.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования сравнивали результаты лечения двух групп больных: I группа исследования, включающая 46 больных, которым в период с августа 2006 г. по октябрь 2009 г. было проведено комбинированное лечение, включающее повторную циторедукцию с гипертермической химиоперфузией (НИРЕС). 42 пациенткам после повторных вмешательств выполнена перфузия с цисплатином в дозе (100мг/м²), а 4-м — с доксорубицином (25 мг/м²); II группа (контроль) — 40 больных с рецидивом рака яичников, у которых после циторедуктивных вмешательств проводилась системная химиотерапия, включающая различные цитостатики (гемзар, элоксатин, топотекан и др.) (табл. 1)

Таблица 1
Характеристика пациентов с рецидивами рака яичников

Параметры	Группа I	Группа II
Возраст	Средний возраст 57,2 года (48 — 71 год)	Средний возраст 62,4 года (51 — 72 год)
Гистотип рака яичников абс. (%)	Серозная — 33 (72) Муцинозная-2(5) Эндометриоидная — 11 (23)	Серозная — 30 (75) Муцинозная — 8 (20) Эндометриоидная — 2 (5)
Количество предшествующих линии химиотерапии	1-7	1-6
Количество циклов химиотерапии	6-31	6-18
Общее состояние по шкале Карновского (%)	78,8	74,7
Время развития рецидива		
До 6 месяцев, абс. (%)	10 (21,7)	16 (40,0)
6-12 месяцев, абс. (%)	30 (65,2)	21 (52,5)
Более 12 месяцев, абс. (%)	6 (13,1)	3 (7,5)
Локализация рецидивов		
Местный рецидив в малом тазу	14 (30,4)	18 (45,0)
Брюшная полость	12 (26,0)	12 (30,0)
Карциноматоз+асцит	20 (43,5)	10 (25,0)

Проведенные вмешательства носили расширенный и агрессивный характер, включавшие парааортальную лимфаденэктомию, экстирпации культи шейки матки, краевую резекцию мочевого пузыря, удаление рецидивных узлов, резекцию различных отделов толстой кишки (у 25 пациенток (28,6%) с формированием толсто — толстокишечных анастомозов, а у 6 (7,1%) — с формированием колостом) (табл. 2).

Таблица 2
Объемы хирургических вмешательств при рецидивах рака яичников

Характер циторедуктивных операций	Группа I n=46 Абс. (%)	Группа II n=40 Абс. (%)
Оптимальные циторедукции (≤1 см.)	31 (67,4)	24 (60,0)
Субоптимальные циторедукции (>1 см.)	15 (32,6)	16 (40,0)

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 в следствие нарушения оттока перфузионного раствора по отводящему зонду. Это легко купировалось сменой положения больной, изменением объемной скорости перфузии или сменой направления потока в отводящих и приводящих дренажах (табл.3).

Таблица 3
Характеристика осложнений HIPEC

Осложнения	Цисплатин, n (%)	Доксорубицин, n (%)
Нефротоксичность I-IIст	14 (33)	-
Гипопротеинемия	7 (17)	1(25)
Гематологическая токсичность I-IIст	-	2 (50)
Лихорадка (до 7 сут)	9 (21)	1 (25)
Рвота I-IIст	7 (17)	-
Болевой синдром (от3 до 8сут)	-	3 (75)
Парез кишечника (от 3до 5сут)	7 (17)	3 (75)
Кишечная непроходимость	-	1 (25)
Несостоятельность анастомозов	0	0

Ни одного случая послеоперационной летальности и несостоятельности анастомозов не отмечено. Проявления **нефротоксичности**, характерные для цисплатина, в виде повышения уровня креатинина и мочевины на 2-7-е сутки были выявлены у 33% 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; 2 случая лейкопении были связаны с применением доксорубицина.

Наиболее выраженное эметогенное действие было подтверждено у цисплатина. **Рвота** в течение 3-4 суток сохранялась у 4-х пациенток, 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 (олее 2-3 суток) **парез кишечника**, что отличалось от положения дел после обычных циторедуктивных операций. Также дополнительными факторами, влияющими на темп восстановления функции кишечника были объем резекции полых органов и, особенно, обширная лимфодиссекция забрюшинного пространства. Во всех случаях явления пареза были разрешены консервативной терапией, кроме одного случая, при котором после перфузии с доксорубицином ранняя спаечная непроходимость на фоне асептического перитонита потребовала повторного хирургического вмешательства.

Также у трех из четырех больных, получивших доксорубицин, послеоперационный период сопровождался **выраженным болевым синдромом на протяжении 7-и суток**, что было связано

с асептическим воспалением брюшины. В связи с выше перечисленными осложнениями на фоне применения доксорубицина от его дальнейшего применения в нашем исследовании было решено отказаться.

Эффективность использования HIPEC в лечении рецидивов рака яичников

Поскольку в обеих группах начальные этапы лечения совпадают, посчитали целесообразным сравнивать не первичный эффект лечения, а его отсроченные результаты (табл. 4).

Таблица 4
Эффективность лечения рецидивов рака яичников в зависимости от объема циторедукции и вида химиотерапии

Объем циторедукции	Вариант химиотерапии/Время до прогрессирования (мес.)		p
	HIPEC	Системная химиотерапия	
Оптимальная циторедукция	6,6 (n=31)	4,8 (n=24)	p=0,05
Субоптимальная циторедукция	1,4 (n=15)	2,4 (n=16)	p>0,05

Среднее время до прогрессирования процесса непосредственно зависело от объема циторедукции. После субоптимальной циторедукции оно составило 1,4 месяцев. После оптимальной циторедукции — 6,6 мес. и колебалось от 5 до 16 мес. Наилучший результат был зафиксирован у 8 пациенток, у которых после оптимальной циторедукции в анамнезе было не более двух линий химиотерапии. Эти пациентки по настоящее время находятся в клинической ремиссии длительностью более 16 мес.

Значимой разницы во времени до прогрессирования в группах сравнения среди больных после субоптимальных вмешательств зафиксировано не было. Кроме того, следует отметить купирование изнуряющего асцита у 17 больных (38,5%) после выполнения гипертермической химиоперфузии. Различий между применением цисплатина и доксорубицина продемонстрировать не удалось, так как у всех пациенток с доксорубицином объем циторедукции не был оптимальным.

При выявлении прогрессирования опухолевого процесса после выполнения циторедуктивных оперативных вмешательств и HIPEC пациентам проводилась системная химиотерапия, включающая как препараты платины (цисплатин, карбоплатин), так и другие цитостатики: гемцитабин, оксалиплатин, топотекан.

При анализе трехгодичной выживаемости (рис. 1) в группе больных с оптимальной циторедукцией было продемонстрировано ее увеличение в основной группе до 41%, в то время как у больных в контрольной группе с оптималь-

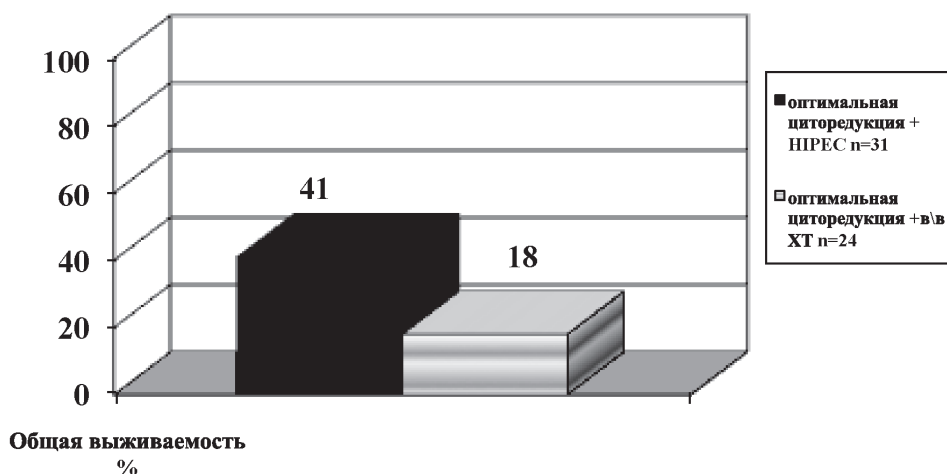


Рисунок 1.

Показатели 3-х летней выживаемости больных с рецидивами рака яичников после оптимальных циторедуктивных вмешательств

ной циторедукцией- трехлетняя выживаемость составила 18% ($p < 0,05$). После субоптимальной циторедукции результаты оставались одинаково неудовлетворительными.

В целом можно заключить, что:

1. Интраоперационная гипертермическая химиоперфузия (НИРЕС) является вполне воспроизводимой, технически выполнимой и относительно безопасной процедурой, способной улучшить качество жизни пациентов и увеличить её продолжительность.

2. Применение интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии в лечении рецидивов рака яичников позволяет увеличить безрегрессивную и общую выживаемость только при выполнении оптимальных циторедуктивных вмешательств.

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

4. Необходимы дальнейшие исследования для определения показаний противопоказаний, а также оценки непосредственных и отдаленных результатов использования интраоперационной гипертермической химиоперфузии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А. М., Багненко С. Ф., Рухляда Н. В. Внутривнутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей- Санкт-Петербург : ЭЛБИ — СПб. — 2007. — 238 с.
2. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб: Коста. — 2011. — Вып. II, Часть I. — 332 с.
3. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб: Коста, 2011. — Вып. II, Часть II. — 408 с.
4. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова и др. — М., 2011. — 259 с.

5. Bonnefoi H, A'Hern RP, Fisher C. et al. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer // Clin Oncol. — 1999. — Vol. 17. P. 767-775.
6. Isolated perfusion in oncological therapy. A. Galli, A. Bellacci, E. Macera Mascitelli, M. Pace Recherche Biomedicale (RBM). — 1993. — Vol. 4 (15). — P. 223.
7. Kibel M., Kalloger S.E., Boyd N. et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies // PLOS Medicine. — 2008. — Vol. 5 (12). — e 232.
8. Stephens AD, Alderman R, Chang D. et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy using the Coliseum technique // Ann Surg Oncol. — 2000. — Vol. 6. — P. 790-796.
9. van der Vaart PJM, van der Vange N, Zoetmulder FAN. et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: Pharmacokinetics and cisplatin-DNA adducts formation in patients and ovarian cancer lines // Eur J Cancer. — 1998. — Vol. 34 (1). — P. 148-154.

Поступила в редакцию 22.04.2014 г.

K.D.Guseinov, A.M.Belyaev, K.Yu.Senchik, S.Ya. Maximov, A.F.Urmancheeva, G.I.Gafton., N.A.Mikaya, O.A.Belyaeva, G.S.Kireeva, T.V.Gorodnova, N.S.Matveeva

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment for recurrent ovarian cancer

N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

There are presented data of literature and own observations of the treatment for recurrent ovarian cancer using hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. The possible complications during hyperthermic chemoperfusion are discussed and the effectiveness of the method is analyzed. Further studies are needed to obtain more certain criteria for abdominal chemotherapy in these patients.

Key words: ovarian cancer, hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion.