

А.М. Беляев¹, Г.И. Гафтон¹, Г.С. Киреева^{1,2}, К.Ю. Сенчик^{1,2}, К.Д. Гусейнов¹, Е.В. Левченко¹, А.М. Карачун¹, А.В. Гуляев¹, Ю.В. Семилетова¹, И.Г. Гафтон¹, О.Ю. Мамонтов¹, П.С. Калинин¹

Новые подходы к лечению злокачественных новообразований с использованием перфузионных технологий

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² Центральный научно-исследовательский институт робототехники и технической кибернетики, Санкт-Петербург

В статье обобщены и проанализированы результаты комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями различных локализаций в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) с использованием перфузионных технологий. Приводятся данные о безопасности и эффективности выполнения внутрибрюшинных химиоперфузий в сочетании с циторедуктивными операциями у больных местнораспространенным и диссеминированным раком желудка, с рецидивами рака яичников и с псевдомиксомой брюшины; изолированных перфузий легкого с метастазэктомией у больных с метастатическим поражением легких; изолированных перфузий конечностей с/без циторедукции у больных местнораспространенной меланомой кожи и местнораспространенной саркомой мягких тканей. Делается вывод, что как внутрибрюшинные, так и изолированные химиоперфузии не ассоциированы с увеличением частоты интра- и послеоперационных осложнений по сравнению с только хирургическим лечением, хотя в случае внутрибрюшинных химиоперфузий безопасность процедуры может быть увеличена за счет оптимизации тактики оперативного вмешательства. Одновременно с этим, использование перфузионных технологий обеспечивает значительное преимущество в выживаемости больных, у которых консервативные методы лечения оказываются малоэффективными.

Ключевые слова: перфузионные технологии, внутрибрюшинная химиоперфузия, изолированная химиоперфузия легкого, изолированная перфузия конечности, перитонеальный карциноматоз, метастатическое поражение легких, меланома кожи конечностей, саркома мягких тканей конечности

Одна из острых проблем в лечении пациентов с местно-распространенными и метастатическими злокачественными новообразованиями

заключается в том, что во многих случаях внутривенная химиотерапия оказывается у таких больных малоэффективной [18]. Во-первых, это связано с тем, что лишь незначительный процент введенной дозы химиотерапевтического препарата попадет непосредственно в место локализации опухоли. Во-вторых, выраженность и длительность воздействия лекарственного препарата на опухолевые клетки будет ограничена возникновением системной токсичности, что также не позволяет полностью реализовать возможности проводимой химиотерапии [20]. У таких пациентов актуально применение методов локорегионарной химиотерапии, при которой более высокие (по сравнению с системной химиотерапией) дозы химиотерапевтических препаратов доставляются непосредственно в опухоль, что минимизирует их негативное воздействие на здоровые ткани.

Высокотехнологичным методом локорегионарной химиотерапии является метод химиоперфузии. Внутрибрюшинная химиоперфузия доказывает свою эффективность и демонстрирует значительное преимущество перед системной химиотерапией у больных с карциноматозом брюшины различного происхождения (псевдомиксома брюшины, колоректальный рак, рак желудка, яичников) [1]. Такие больные при опухолях различных локализаций еще 20 лет назад считались инкурабельными, подвергались только паллиативным методам лечения, и медиана выживаемости после постановки диагноза составляла у них около 6 месяцев [9,22]. Внедрение комбинированного подхода к лечению таких пациентов с использованием внутрибрюшинной химиоперфузии позволило добиться пятилетней общей выживаемости (в зависимости от первичной локализации опухоли) до 77% [22].

Изолированные химиоперфузии также в настоящее время занимают важное место в лечении онкологических больных. Так, у пациентов с саркомами мягких тканей и меланомой кожи конечности регионарная химиоперфузия не только предупреждает возникновение рецидива, но и

увеличивает время до прогрессирования заболевания и позволяет сохранить конечность более чем у 80% больных. Во многих странах Европы химиоперфузия изолированной конечности является стандартом лечения местно-распространенных форм опухолей конечностей и нерезектабельных сарком мягких тканей [2]. Отдельно стоит отметить изолированную химиоперфузию легкого, которая не получила широкого распространения (отчасти ввиду технических сложностей в выполнении процедуры), но позволяет в сочетании с метастазэктомией значительно улучшить результаты лечения больных с метастатическим поражением легких, у которых исчерпаны возможности консервативных методов специального лечения [24].

В статье обобщены и проанализированы результаты проводившегося в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций с использованием перфузионных технологий.

Материалы и методы

Внутрибрюшинные химиоперфузии

В хирургическом отделении абдоминальной онкологии в 2015 г. у 15 больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка было выполнено хирургическое лечение в комбинации с гипертермической внутрибрюшинной химиоперфузией. У 10 больных с ограниченным карциноматозом выполнена гастрэктомия, перитонэктомия. У 4 больных местно-распространенным раком с выходом опухоли на серозную оболочку выполнена гастрэктомия. У 1 больного с поражением регионарных лимфатических узлов радикальная операция была выполнена без предварительной лапароскопии в связи с осложненным течением заболевания (наличием стеноза). Гипертермические внутрибрюшинные химиоперфузии выполнялись с цисплатином (Цисплатин-ЛЭНС, Лэнс-Фарм, Россия) в дозе 100 мг/м².

В хирургическом онкогинекологическом отделении в 2015 г. у 16 пациентов с рецидивами рака яичников проведено комбинированное лечение, включающее повторную циторедукцию с гипертермической внутрибрюшинной химиоперфузией. Выполненные хирургические вмешательства носили расширенный и агрессивный характер, включавшие: парааортальную лимфаденэктомию, экстирпацию культи шейки матки, краевую резекцию мочевого пузыря, удаление рецидивных узлов, резекцию различных отделов толстой кишки с формированием толсто-толстокишечных анастомозов, а у 1 пациента (7,1%) – с формированием колостомы. В качестве лекарственного препарата использован цисплатин в дозе 100 мг/м².

В хирургическом отделении общей онкологии в период с 2006 по 2015 г. комбинированное лечение (циторедуктивная операция + гипертермическая внутрибрюшинная химиоперфузия) было проведено у 7 больных с псевдомиксомой брюшины, причем, 3 пациента поступили на лечение с рецидивом заболевания. У одного больного внутрибрюшинная химиоперфузия в сочетании с циторедуктивной операцией проводилась дважды. Выполненные хирургические вмешательства включали: гемиколэктомию, спленэктомию, оментэктомию, резекцию хвоста поджелудочной железы, удаление рецидивных опухолевых узлов. Трем больным была выполнена перитонеумэктомия. В 5 случаях хими-

оперфузия проводилась с цисплатином (100–250 мг), в 2 – с митомицином С (Веро-Митомицин, Лэнс-Фарм, Россия) (40 мг) и в 1 — использована комбинация препаратов (цисплатин 100 мг + митомицин С 20 мг). Режим гипертермической внутрибрюшинной химиоперфузии: длительность 60–90 мин., температура перфузата в брюшной полости – 42–43°C.

Изолированные химиоперфузии легкого

В хирургическом торакальном отделении в 2015 г. выполнено 16 оперативных вмешательств 15 пациентам (табл. 1) с наличием метастатического поражения легких в объеме торакотомии, метастазэктомии из легкого. Из 15 пациентов в предоперационном периоде 4 пациентам была выполнена КТ-перфузия метастатического очага в предоперационном периоде с целью определения перфузионных характеристик (perfusion, blood volume, mean transit time). Пяти пациентам было выполнено многофазное КТ-исследование органов грудной клетки в предоперационном периоде с целью определения степени накопления контрастного вещества метастатическими очагами.

Таблица 1.
Первичные локализации опухолей у пациентов с метастатическим поражением легких

Первичная опухоль	Число пациентов, абсолютное	Число пациентов, %
Остеогенная саркома	7	43,75
Хорионкарцинома	2	12,5
Рак толстой кишки	1	6,25
Рак поджелудочной железы	1	6,25
Саркома мягких тканей	1	6,25
Лейомиосаркома	1	6,25
Саркома Юинга	1	6,25
Колоректальный рак	1	6,25
Рак лоханки почки	1	6,25

Хирургические процедуры всем больным были дополнены интраоперационной нормотермической изолированной химиоперфузией легкого. Температура перфузата составляла 37°C, скорость циркуляции перфузата – 350 мл/мин., длительность перфузии – 30 мин. В 13 случаях для химиоперфузии использовался цисплатин (150 мг/м²), в 3 случаях – мелфалан (GlaxoSmithKline S.p.A., Италия) (50 мг).

Изолированные перфузии конечностей

В 2015 г. в хирургическом отделении общей онкологии изолированная норма-гипертермическая химиоперфузия конечностей с полной циторедукцией выполнена у 10 больных в адывантном режиме и у 2 пациентов – в индукционном режиме без циторедукции. Химиоперфузия конечности выполнена 9 больным по поводу местно-распространенной меланомы кожи и 3 пациентам – в связи с местно-распространенной саркомой мягких тканей. В качестве лекарственного препарата использован мелфалан в дозе 10 мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности. Длительность перфузии для верхней конечности составляет 30 мин., для нижней конечности – 60 мин.; температура перфузата – 40–41°C.

Техническое обеспечение перфузий

Внутрибрюшинные химиоперфузии проводились с использованием оригинальной перфузионной установки, включающей следующее оборудование: перфузионный

перистальтический насос «Марс» (1) (ЦНИИ РТК, Санкт-Петербург), баня водяная термостатирующая (2) (ЗАО «ЛОИП»), микропористый фильтр с диаметром пор 30 микрон (3) (MAQUET, Германия), резервуар для перфузата (4) (Covidien, Ирландия) и комплект перфузионных магистралей (MAQUET, Германия) (рис. 1).



Рис. 1 Внешний вид установки для выполнения внутрибрюшинной химиоперфузии.

Изолированные перфузии легкого и конечности осуществлялись с помощью технической установки, изображенной на рис. 2 и включавшей следующее оборудование: центробежный насос (1) с блоком управления (2) (MAQUET, Германия), мембранный оксигенатор, выполняющий также роль резервуара, (3) с фильтром (4) (Nipro Corporation, Япония). Также в состав установки включается термостатирующее устройство, аналогичное тому, что изображено на рис. 1.



Рис. 2 Внешний вид установки для выполнения изолированных перфузий легкого и конечностей.

Методики выполнения химиоперфузий подробно описаны в наших предыдущих работах [3–5].

Результаты и обсуждение

Внутрибрюшинные химиоперфузии

У пациентов с местно-распространенным и диссеминированным раком желудка, у которых

выполнялась внутрибрюшинная химиоперфузия, интраоперационных осложнений не зарегистрировано. В послеоперационном периоде из хирургических осложнений, связанных с проведением внутрибрюшинной химиоперфузии, следует выделить болевой синдром и парез кишечника длительностью более 3 суток. Увеличения частоты несостоятельности анастомозов или других гнойно-септических осложнений по сравнению с пациентами, получавшими только хирургическое лечение, отмечено не было. Выполнение внутрибрюшинной химиоперфузии позволило добиться стабилизации процесса у всех 15 больных.

У 11 из 16 больных с рецидивами рака яичников была достигнута оптимальная циторедукция (диаметр оставшихся опухолевых очагов < 1 см), а у 5 больных – субоптимальная циторедукция (диаметр оставшихся опухолевых очагов от 1 до 3 см). Единственным интраоперационным осложнением, с которым мы столкнулись у некоторых больных при выполнении химиоперфузии, 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.

Наблюдаемые послеоперационные осложнения представлены в табл. 2. Проявления нефротоксичности, характерные для цисплатина, в виде повышения уровня креатинина и мочевины на 2–7-е сутки, были выявлены у 33,3% больных и носили транзиторный характер со снижением показателей на фоне инфузионной терапии с форсированием диуреза. Развившиеся гематологические осложнения ни в одном случае не потребовали применения стимулирующих гемопоэз факторов, показатели крови самостоятельно возвращались в границы нормы через 12–16 суток. Специфической чертой раннего послеоперационного периода у больных с эметогенными осложнениями являлся длительный (более 2–3 суток) парез кишечника, чего не наблюдалось у пациентов после циторедуктивных операций без химиоперфузии. Дополнительными факторами, влияющими на темп восстановления функции кишечника, были объем резекции полых органов и, особенно, обширная лимфодиссекция забрюшинного пространства. Из непосредственных эффектов гипертермической перфузии следует отметить купирование изнуряющего асцита у 6 больных (37,5%) после выполнения гипертермической внутрибрюшинной химиоперфузии.

Таблица 2.
Послеоперационные осложнения циторедуктивной операции и гипертермической внутрибрюшинной химиоперфузии у больных раком яичников

Осложнения	N (%)
Нефротоксичность I-II ст.	5 (33,3)
Гипопротеинемия	2 (12,5)
Гематологическая токсичность I-II ст.	не выявлено
Лихорадка (до 7 суток)	3 (18,7)
Рвота I-II ст.	2 (12,5)
Болевой синдром (от 3 до 8 суток)	не выявлено
Парез кишечника (от 3 до 5 суток)	2 (12,5)
Кишечная непроходимость	не выявлено
Несостоятельность анастомозов	не выявлено

Из 7 пациентов с псевдомиксомой брюшины у 2 были зарегистрированы серьезные послеоперационные осложнения. У одного больного на третьи сутки после операции образовался дефект задней стенки желудка и развилась несостоятельность наложенного толсто-толстокишечного анастомоза, что потребовало выполнения релапаротомии. Еще у одного пациента произошла перфорация стенки желудка и развилось желудочно-кишечное кровотечение, что привело к гибели больного от прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне тяжелого абдоминального сепсиса. Стоит отметить удовлетворительные отдаленные результаты лечения с использованием внутрибрюшинной химиоперфузии: двое пациентов, оперированных по поводу рецидива псевдомиксомы брюшины, живы 15 и 28 месяцев. Еще двое больных, поступивших с впервые поставленным диагнозом, живы 24 и 4 месяца.

Изолированные химиоперфузии легкого

В восьми случаях (50%) у пациентов был выявлен послеоперационный отёк лёгкого, в одном случае (6,25%) – интраоперационный отёк лёгкого. В одном случае послеоперационный отёк привёл к летальному исходу, наступившему на четвертые сутки после операции в результате дыхательной недостаточности. В остальных случаях данное осложнение купировано в послеоперационном периоде. Другими наиболее распространенными послеоперационными осложнениями были: гидроторакс, пневмоторакс, подкожная эмфизема, анемия, тошнота.

Изолированные перфузии конечности

Интраоперационных осложнений не наблюдалось. В послеоперационном периоде у всех больных констатированы следующие гематологические осложнения: лейкопения I степени – 2 пациента, лейкопения III степени – 1 пациент, тромбоцитопения III степени – 1 пациент, анемия I степени – 2 пациента, анемия III степени

– 1 пациент, рабдомиолиз с фебрильной нейтропенией I степени, которые к моменту выписки купированы консервативно.

Медиана наблюдения пациентов составила 9 месяцев. Живы все 12 пациентов (100%), 9 (75,0%) – без признаков опухолевого процесса, 2 (16,7%) – пациент с наличием местно-распространённого опухолевого процесса без наличия признаков отдалённого метастазирования и 1 (8,3%) пациент – с наличием местно-распространённого опухолевого процесса и отдалённым метастазированием, потребовавшим выполнения межлопаточно-грудной ампутации слева. При проведении предварительного однофакторного анализа установлено, что такие прогностические факторы как пол, возраст, первичность опухоли, ее гистологическая структура, характер местного распространения, наличие вторичного лимфогенного метастазирования и применение дополнительных методов лечения не оказывали в нашем исследовании достоверного влияния на общую выживаемость больных ($p > 0,05$).

Следует отметить, что в мировой практике однозначно не определены показания для тех или иных комбинаций методов полостной и изолированной регионарной перфузии, последовательность их применения, режимы и дозы. Тем не менее, в ряде стран химиоперфузия включена в стандарты лечения определенных категорий онкологических больных. Так, во Франции и Нидерландах гипертермическая внутрибрюшинная химиоперфузия в комбинации с циторедуктивной операцией показана больным с местно-распространённым и диссеминированным колоректальным раком [23], а изолированная перфузия конечностей является стандартом лечения местно-распространённых форм опухолей конечностей и нерезектабельных сарком мягких тканей в ряде европейских стран [8]. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова накоплен наибольший в России опыт выполнения как полостных, так и изолированных регионарных химиоперфузий у онкологических больных. На базе института впервые сформирован центр по внедрению высокотехнологических методов лечения больных с местно-распространёнными формами сарком мягких тканей конечностей. Особо следует отметить, что в Российской Федерации подобной технологией не владеет ни одна клиника.

При обсуждении возможности более широкого использования перфузионных технологий в специализированных онкологических центрах многими авторами ставится под вопрос как безопасность, так и эффективность данного метода. В данной статье авторами представлены непосредственные результаты химиоперфузий, выполненных преимущественно в течение 2015 г., а также ряд отдаленных результатов, полу-

ченных в результате наблюдения за пациентами, проходившими лечение в течение предыдущих лет. Гипертермическая внутрибрюшинная химиоперфузия у пациентов с местно-распространенным и диссеминированным раком желудка, а также у больных с рецидивами рака яичников была хорошо переносимой (без интраоперационных осложнений) и безопасной процедурой. Послеоперационные осложнения были преимущественно обусловлены системным действием цисплатина и носили транзиторный характер. В свою очередь в группе пациентов с псевдомиксомой брюшины был зарегистрирован один летальный исход, а еще у одного больного послеоперационные осложнения стали причиной выполнения релапаротомии.

Согласно данным литературы, у пациентов с псевдомиксомой брюшины комбинация циторедуктивная операция + внутрибрюшинная химиоперфузия продолжает оставаться процедурой с высокой частотой послеоперационных осложнений (до 54%) и высокой смертностью (до 11%) [11–13]. Среди осложнений наиболее часто развиваются несостоятельность анастомоза, кишечные и панкреатические фистулы, пневмония, тромбоэмболия и внутрибрюшинные абсцессы [19]. При этом многие авторы сходятся во мнении, что частота и тяжесть таких послеоперационных осложнений обусловлены характером и объемом хирургического вмешательства и не зависят от выполнения химиоперфузии [15,21]. Существует лишь предположение, что гипертермическая перфузия может повышать риск развития несостоятельности анастомоза и/или спонтанной перфорации [7]. В нашем исследовании наиболее тяжелые осложнения и единственный летальный исход, очевидно, были обусловлены объемом циторедуктивной операции (резекция поперечной ободочной, слепой, восходящей ободочной, подвздошной, сигмовидной и прямой кишки, спленэктомия, тазовая перитонеумэктомия), предшествующей выполнению химиоперфузии. Тем не менее, такую агрессивную тактику лечения можно считать оправданной, поскольку даже больные с рецидивом псевдомиксомы брюшины живут 15–28 месяцев после операции и продолжают наблюдаться у онколога. По данным же зарубежных авторов пятилетняя выживаемость пациентов с псевдомиксомой брюшины после комбинированного лечения достигает 72% [11].

Использование изолированной химиоперфузии легкого в составе комбинированного подхода к лечению больных с метастатическим поражением легких обусловлено неудовлетворительными результатами только хирургического лечения [16]. Наиболее серьезным осложнением комбинированного подхода, включающего мета-

стазэктомию с последующей изолированной химиоперфузией легкого, был постперфузионный отек легкого (8 из 16 перфузий), который стал причиной одного летального исхода. Осложнения, выявляющиеся в раннем послеоперационном периоде после выполнения химиоперфузии легкого в сочетании с метастазэктомией, описаны в литературе, и частота их возникновения сопоставима с другими исследованиями [14,17]. Смертность и осложнения, возникающие в раннем послеоперационном периоде после выполнения изолированной химиоперфузии в сочетании с метастазэктомией, практически не отличаются от смертности и осложнений, отмечаемых после выполнения только метастазэктомии [10].

Таким образом, проведение химиоперфузии легкого существенно не увеличивает вероятность и тяжесть развития осложнений, которые наблюдаются при метастазэктомии. В то же время, необходимо отметить высокую эффективность химиоперфузии в сочетании с хирургическим компонентом в лечении больных с метастазами в легких. Мы проводили оценку отдаленных результатов выполнения 53 изолированных химиоперфузий легкого у 37 пациентов, проходивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2007 по 2011 гг. Двухлетняя безрецидивная выживаемость больных составила 68%, однолетняя общая выживаемость – 86%, четырехлетняя пострецидивная выживаемость – 66% [4].

Выполнение изолированной перфузии конечностей у больных с местно-распространенными формами меланомы кожи и сарком мягких тканей не было ассоциировано с увеличением частоты интраоперационных осложнений. Отмечавшиеся послеоперационные гематологические осложнения были связаны со сбросом мелфалана через многочисленные сосудистые коллатерали из замкнутого контура в системный кровоток. После проведенного лечения все 12 больных живы, 9 из которых – без признаков опухолевого процесса. Согласно накопленным нами ранее данным, у больных саркомами мягких тканей конечностей, которым после иссечения опухоли была выполнена перфузия конечности, трехлетняя выживаемость без местного рецидива составила 100%, тогда как показатель однолетней выживаемости без местного рецидива после иссечения опухоли без изолированной перфузии равнялся 66,5%, двухлетней – 41%, трехлетней – 30% ($p < 0,05$). В свою очередь, у больных меланомой кожи конечностей, получивших лечение с применением изолированной перфузии конечности, однолетняя выживаемость без прогрессирования опухолевого процесса составила 54%, трехлетняя – 35%, четырехлетняя – 26%, а медиана периода без прогрессирования опухолевого

процесса - $13,0 \pm 4,2$ месяцев. В то же время, у тех пациентов, кому проводилось специализированное лечение без перфузии, показатель однолетней выживаемости без прогрессирования опухолевого процесса составил 29%, трехлетней – 18,5%, четырехлетней – 11% и медиана периода без прогрессирования – $4,9 \pm 0,9$ месяцев ($p < 0,05$) [5–6].

Заключение

Накопленный авторами опыт в области выполнения как полостных, так и изолированных химиоперфузий, является убедительным доказательством того, что перфузионные технологии лечения злокачественных новообразований являются безопасными и эффективными. При соблюдении разработанных оперативных и перфузионных приемов данный вид помощи больным минимизирует побочные эффекты, обусловленные системным действием противоопухолевых препаратов, и может быть использован на разных, в том числе и поздних, стадиях заболевания. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с использованием перфузионных технологий могут быть улучшены за счет оптимизации тактики хирургического лечения, предшествующего выполнению химиоперфузии. Тем не менее, уже сейчас очевидно, что для определенных категорий онкологических больных, ранее получавших только паллиативную помощь, комбинированный лечебный подход с проведением химиоперфузии является реальным шансом на достижение долгосрочной выживаемости.

Благодарности

Статья подготовлена при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России в ходе выполнения работ по Соглашению от 23.09.2014 г. № 14.578.21.0058 (уникальный идентификатор RFMEFI57814X0058) о предоставлении субсидии в целях реализации федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы».

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А.М., Внутривнутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости / Беляев А.М., Багненко С.Ф., Рухляда Н.В., СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 254 с.
2. Гафтон Г.И., Пхакадзе Н.Р., Сенчик К.Ю., Гельфонд В.М. Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечности // *Практ. онкология*. – 2004. – Т. 5. – № 4. – С. 276–284.
3. Гусейнов К.Д., Беляев А.М., Сенчик К.Ю. и др. Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC) в лечении рецидивов рака яичника // *Вопр. онкол.* – 2014. – Т. 60, № 3. – С. 343–347.
4. Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Барчук А.С. и др. Изолированная химиоперфузия легкого по поводу метастазов солидных опухолей // *Онкохирургия*. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 46–53.
5. Татьяничева Н.В., Гафтон Г.И., Егоренков В.В., Сенчик К.Ю. Изолированная регионарная перфузия в лечении больных саркомами мягких тканей конечностей // *Вопр. онкол.* – 2011. – Т. 56, № 7. – С. 775–778.
6. Татьяничева Н.В., Гафтон Г.И., Сенчик К.Ю., Егоренков В.В. Метод изолированной регионарной перфузии в лечении больных с местно-распространенными формами меланом кожи конечностей // *Поволжский онкологический вестник*. – 2011. – № 1. – С. 94–95.
7. Abu-Rustum N.R., Barakat R.R., Levine D.A. Atlas of Procedures in Gynecologic Oncology, Third Edition / Abu-Rustum N.R., Barakat R.R., Levine D.A., USA: CRC Press, 2013. – 472 p.
8. Alexander H.R., Fraker D.L., Barlett D.L. Isolated limb perfusion for malignant melanoma // *Semin. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol. 12. – P. 416–428.
9. Baratti D., Kusamura S., Guaglio M., Deraco M. Peritoneal metastases: challenges for the surgeon // *Minerva Chir.* – 2015. – Vol. 70. – P. 195–215.
10. Blackmon S.H., Stephens E.H., Correa A.M. et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 94. – P. 1802–1809.
11. Chua T.C., Yan T.D., Smigielski M.E. et al. Long-term survival in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 1903–1911.
12. El Halabi H., Gushchin V., Francis J. et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 110–114.
13. Elias D., Gilly F., Quenet F. et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 36. – P. 456–462.
14. Grootenboers M.J., Schramel F.M., van Boven W.J. et al. Re-evaluation of toxicity and long-term follow-up of isolated lung perfusion with melphalan in patients with respectable pulmonary metastases: phase I and extension trial // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 83. – P. 1235–1236.
15. Haslinger M.A., Francescutti V., Attwood K. Contemporary analysis of morbidity and outcomes in cytoreduction/hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion // *Cancer Med.* – 2013. – Vol. 2. – P. 334–342.
16. Hendriks J.M., Romijn S., Van Putte B. et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases // *Acta Chir. Belg.* – 2001. – Vol. 101. – P. 267–272.
17. Hengst W.A., Hendriks J.M., Balduyck B. et al. Phase II Multicenter clinical trial of pulmonary metastasectomy and isolated lung perfusion with melphalan in patients

- with resectable lung metastases // J. Thorac. Oncol. – 2014. – Vol. 9. – P. 1547–1553.
18. Markman M. Regional chemotherapy: clinical research and practice / Markman M., NJ: Humana Press, 1999. – 376 pp.
 19. Mohamed F., Cecil T., Moran B., Sugarbaker P. A new standard of care for the management of peritoneal surface malignancy // Curr. Oncol. – 2011. – Vol. 18. – P. 84–96.
 20. Muller H., Hilger R. Curative and palliative aspects of regional chemotherapy with surgery // Support Care Cancer. – 2003. – Vol. 11. – P. 1–10.
 21. Spiliotis J.D., Rogdakis A., Vaxevanidou A. et al. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal carcinomatosis // J. B.U.ON. – 2009. – Vol. 14. – P. 259–264.
 22. Sugarbaker P.H. Overview of peritoneal carcinomatosis // Cancerologia. – 2008. – Vol. 3. – P.119–124.
 23. Verwaal V.J. Long-term results of cytoreduction and HIPEC followed by systemic chemotherapy // Cancer J. – 2009. – Vol. 15. – P. 212–215.
 24. Ward A., Prokrym K., Pass H. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases // Thorac. Surg. Clin. – 2016. – Vol. 26. – P. 55–67.

Поступила в редакцию 25.12. 2015 г.

A.M.Belyaev¹, G.I.Gafton¹, G.S.Kireeva^{1,2}, K.Yu. Senchik^{1,2}, K.D.Guseinov¹, E.V.Levchenko¹, A.M.Karachun¹, A.V.Gulyaev¹, Yu.V.Semiletova¹, I.G.Gafton¹, O.Yu.Mamontov¹, P.S.Kalinin¹

New approaches to treatment for malignant tumors using perfusion technologies

¹N.N.Petrov Research Institute of Oncology

²Research Institute of Robotics and Technical Cybernetics
St. Petersburg

The paper summarizes and analyzes the results of complex treatment of patients with malignant tumors performed in the N.N.Petrov Research Institute of Oncology using perfusion technologies. Safety and efficacy data on various chemoperfusion is presented: intraperitoneal chemoperfusion combined with cytoreductive surgery in patients with locally advanced and disseminated gastric cancer, recurrent ovarian cancer and pseudomyxoma peritonei; isolated lung perfusion combined with metastasectomy in patients with lung metastases; isolated limb perfusion with/without cytoreduction in patients with locally advanced skin melanoma and locally advanced soft-tissue sarcoma. The conclusion is made that both intraperitoneal and isolated chemoperfusions are not associated with higher incidence of intra- and postoperative morbidity. However safety of the procedures could be increased through optimizing tactics of surgical procedures prior to chemoperfusions. The use of perfusion technologies provides significant survival advantage in patients who can't benefit from conservative treatment.

Key words: perfusion technologies, intraperitoneal chemoperfusion, isolated lung chemoperfusion, isolated limb perfusion, peritoneal carcinomatosis, metastatic lung lesion, limb skin melanoma, limb soft-tissue sarcoma