

*А.А. Захаренко, М.А. Беляев, А.А. Трушин, Д.А. Зайцев, О.А. Тен, А.С. Натха,  
В.А. Рыбальченко, Т.В. Купенская, К.Н. Вовин, С.Ф. Багненко*

## **Сравнительный анализ эффективности различных методов регионарной внутрибрюшинной химиотерапии**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург

**Основным действенным методом лечения имплантационных метастазов остаётся стратегия регионарного лечения. Системная химиотерапия является малоэффективной. Стандартом лечения карциноматоза брюшины стала циторедуктивная хирургия с внутрибрюшинной химиогипертермической перфузией (НПЕС), которая проводится открытым, закрытым или лапароскопическим способом. В последние годы своё развитие получил новый метод внутрибрюшинной химиотерапии — лапароскопическая аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия (РПАС).**

**Представляется экспериментальное исследование, в котором предпринята попытка сравнить эффективность и безопасность различных способов внутрибрюшинной химиотерапии.**

**Ключевые слова:** карциноматоз брюшины, рак желудка, регионарная химиотерапия, аэрозольная химиотерапия, РПАС, НПЕС

### **Введение**

Карциноматоз брюшины (КБ) — частое проявление прогрессирования злокачественных заболеваний органов брюшной полости и малого таза. Например, при локализации первичной опухоли в толстой кишке частота выявления первичного КБ составляет 8% [9], при раке желудка этот показатель составляет уже 20% [6], при раке яичников до 70% [4]. Выявление карциноматоза у пациента в большинстве случаев говорит о неблагоприятном течении заболевания. Медиана выживаемости больных с КБ обычно не превышает 3–14 мес. в зависимости от локализации первичной опухоли при симптоматическом лечении (табл. 1).

Эффективность системной химиотерапии ограничена перитонеально-плазменным барьером, который не позволяет достигать эффективной концентрации цитостатиков в опухолевых узлах на поверхности брюшины [11].

В основе современной стратегии лечения КБ лежит концепция регионарного воздействия в

виде циторедуктивных операций и внутрибрюшинной химиотерапии. Основными способами регионарной химиотерапии являются — внутрибрюшная химиогипертермическая перфузия (НПЕС) в открытом, закрытом и лапароскопическом вариантах проведения и аэрозольная внутрибрюшная химиотерапия (РПАС) (7). Открытый способ НПЕС, в большинстве случаев, сочетается с циторедуктивными операциями. В силу агрессивности подхода и токсичности ограничены возможности многократного применения [10]. Закрытый и лапароскопический способы НПЕС чаще всего применяются в адъювантном режиме [3]. Метод РПАС предложен для паллиативного лечения химиорезистентных пациентов [1, 5].

Каждый из способов обладает своими преимуществами и недостатками. В настоящее время мало работ, в которых бы проводилось сравнение эффективности и безопасности различных методов внутрибрюшинной химиотерапии [2, 8].

### **Материалы и методы**

Экспериментальное исследование проведено в ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова на базе вивария научно-исследовательского центра Университета. Финансирование осуществлялось за счёт средств гранта Президента РФ МД-5935.2016.7. Проведено 17 серий экспериментальных исследований на кроликах (n=80). Животные содержались в стандартных условиях вивария. Оперативные пособия осуществлялись под общим наркозом (Ксилазин) с ИВЛ.

Изучены эффекты открытого, закрытого и лапароскопического способов НПЕС и метода РПАС.

В качестве цитостатика использовали Цисплатин. Доза препарата определялась исходя из площади поверхности тела кролика, которую рассчитывали по формуле Миха:  $S=Km^2$ , где S — площадь поверхности тела кролика (см<sup>2</sup>), K — коэффициент (для кролика — 12), m — масса тела животного (г). Средняя доза цисплатина для животного массой тела 2 кг составила 10 мг.

Метод НПЕС осуществляли с помощью оригинального оборудования (патент на полезную модель № 36623 от 20.03.2004). Для осуществления открытого способа проводили лапаротомию. Устанавливались дренажи в поддиафрагмальное пространство и полость малого таза. В брюшную полость помещали специальный экспандер. С помощью роликового насоса по системе магистралей осу-

шестьлялась перфузия нагретого до 44°C физиологического раствора со скоростью 1 л/мин (рис. 1). При закрытом способе НИРЕС, после выполнения лапаротомии и установки дренажей, брюшная полость послойно ушивалась и проводилась перфузия с теми же параметрами как при открытом способе (рис. 2). Для проведения лапароскопического способа НИРЕС животному создавался пневмоперитонеум 8 мм. рт. ст. или 12 мм. рт. ст., который поддерживался во время всего сеанса. В брюшную полость устанавливались 1-10 мм и 1- 5 мм троакары, с помощью которых в верхний и нижний этажи полости живота помещались дренажные трубки, через которые налаживался контур перфузии. Серии экспериментов с методом НИРЕС представлены в табл. 2.

Для проведения метода РИРАС в брюшную полость устанавливали 2–10 мм троакара. Один — в окологепаточную область, второй — в правую подвздошную. В брюшной полости поддерживался карбоксиперитонеум 8 или 12 мм рт.ст. (стандартное давление при лапароскопии для кролика 8 мм рт. ст.). В троакар в правой подвздошной области устанавливали и фиксировали лапароскоп для визуального контроля во время сеанса аэрозольной химиотерапии. Во второй троакар помещали распылитель аэрозоля, соединённый с помощью соединительной системы с инжектором высокого давления, в который помещена помпа с химиопрепаратом. В качестве растворителя использовали физиологический раствор в объёме 30 мл на 10 мл цисплатина (всего 40 мл). Скорость введения — 40 мл/мин при давлении 20 Бар (рис. 3). В течение 1 минуты работы инжектора происходит создание аэрозоля. После 15, 30 или 45-минутной экспозиции остатки газовой смеси цитостатиков эвакуировали через систему фильтров в ёмкости для утилизации. Серии экспериментов с методом РИРАС представлены в табл. 3.

Результаты оценивали на основе клинических и биохимических анализов крови до операции, на 1, 2, 3 сутки послеоперационного периода. Определяли концентрацию платины в крови и брюшине кролика (2 отдела брюшной полости) методом масс-спектрометрии в конце операции. Выполняли патоморфологическое исследование брюшины, печени и почек на 3 сутки послеоперационного периода.

## Результаты

Проведённые серии экспериментальных исследований показали, что максимальное накопление цитостатика в брюшине обеспечивает открытый способ НИРЕС. Препарат распределялся относительно равномерно по всем отделам брюшной полости (рис. 4). Средний градиент концентраций между верхним и нижним этажами живота составил  $2,13 \pm 0,88$  мкг/г. Средняя концентрация платины составила  $8,53 \pm 1,32$  мкг/г при экспозиции 30 минут и  $11,49 \pm 2,78$  мкг/г при времени перфузии 90 минут (рис. 5). Необходимо отметить, что накопление препарата в брюшине растёт с увеличением времени экспозиции при всех способах внутрибрюшинной химиотерапии. С другой стороны, при открытом способе НИРЕС отмечена максимальная концентрация платины в крови животного:  $0,37 \pm 0,11$  мг/л (30 мин) и  $0,51 \pm 0,18$  мг/л (90 мин). Клинически это отражалось на результатах лабораторных анализов в послеоперационном периоде. В группе животных открытого способа НИРЕС

определялось повышение значений креатинина, мочевины и трансаминаз, которые незначительно снижались к 3-м суткам. Кроме того, у данных животных значительно повышалось количество лейкоцитов крови, и при патоморфологическом исследовании внутренних органов были отмечены признаки выраженной лейкоцитарной инфильтрации мезотелиальных клеток брюшины, что соответствовало признакам реактивного химического перитонита. Изменения прогрессировали с увеличением времени экспозиции.

При закрытом способе НИРЕС средняя концентрация платины в поверхности брюшины составила  $3,95 \pm 0,76$  мкг/г (30 мин) и  $4,46 \pm 1,12$  мкг/г (90 мин), при этом в крови содержалось  $0,11 \pm 0,06$  мг/л (30 мин) и  $0,21 \pm 0,09$  мг/л (90 мин) препарата. Послеоперационный период у животных протекал благоприятнее, чем при открытом способе, однако сохранялись клинические признаки системного воспаления, биохимические и патоморфологические признаки нефротоксичности и явления слабовыраженного химического перитонита.

При лапароскопическом способе НИРЕС концентрация платины в брюшине, системная токсичность и морфологические изменения значительно не отличались от закрытого способа. Отмечена прямая зависимость накопления препарата брюшиной от величины внутрибрюшного давления.

При закрытом и лапароскопическом способах НИРЕС отмечено наиболее равномерное распределение цитостатика по брюшной полости. Градиент концентраций между верхним и нижним этажами брюшной полости находился в пределах  $1,14 \pm 0,46$  мкг/г.

Наименее токсичным среди исследуемых методов оказалась аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия под давлением. Средняя концентрация платины в крови животного при экспозиции 30 минут составила  $0,076 \pm 0,02$  мг/л. Клинически это проявилось практически полным отсутствием признаков нефротоксичности — отмечался незначительный подъём значений креатинина и мочевины, которые нормализовались к концу первых суток послеоперационного периода. Микроскопических последствий применения метода выявлено не было. Концентрация платины в брюшине практически соответствовала таковой при закрытых способах НИРЕС и составляла в среднем при 30-минутной экспозиции  $4,175 \pm 2,38$  мкг/г. Увеличение внутрибрюшного давления до 12 мм.рт.ст. повышало концентрацию препарата до  $5,79 \pm 2,31$  мкг/г. Однако при этом способе отмечено неравномерное распределение химиопрепарата по брюшной полости, зависящее от направления струи аэрозоля. Средний градиент концентраций

**Таблица 1. Частота встречаемости карциноматоза брюшины и медиана выживаемости этих больных без лечения при наиболее частых первичных опухолях различной локализации**

Локализация (без лечения)	Частота выявления первичного КБ	КБ при прогрессировании/рецидиве	Медиана выживаемости
толстая кишка	8%	46%	5,2 месяца
желудок	20%	60%	3,1 месяц
яичники	70%	80%	6-10 месяцев
прямая кишка	27%	30%	6 месяцев

**Таблица 2. Серии экспериментов с методом HIPEC**

Способ HIPEC	30 мин	60 мин	90 мин
Открытый	5	5	5
Закрытый	5	5	5
Лапароскопический 8 мм. рт. ст.	5	5	
Лапароскопический 12 мм. рт. ст.		5	

**Таблица 3. Серии экспериментов с методом PIPAC**

Способ PIPAC	15 мин	30 мин	45 мин
внутрибрюшное давление 8 мм.рт.ст.	5	5	5
внутрибрюшное давление 12 мм.рт.ст.	5	5	5
общепринятый режим (1 мг цисплатина, 8 мм.рт.ст.)		5	



Рис. 1. Открытый способ HIPEC



Рис. 2. Закрытый способ HIPEC



Рис. 3. Метод PIPAC

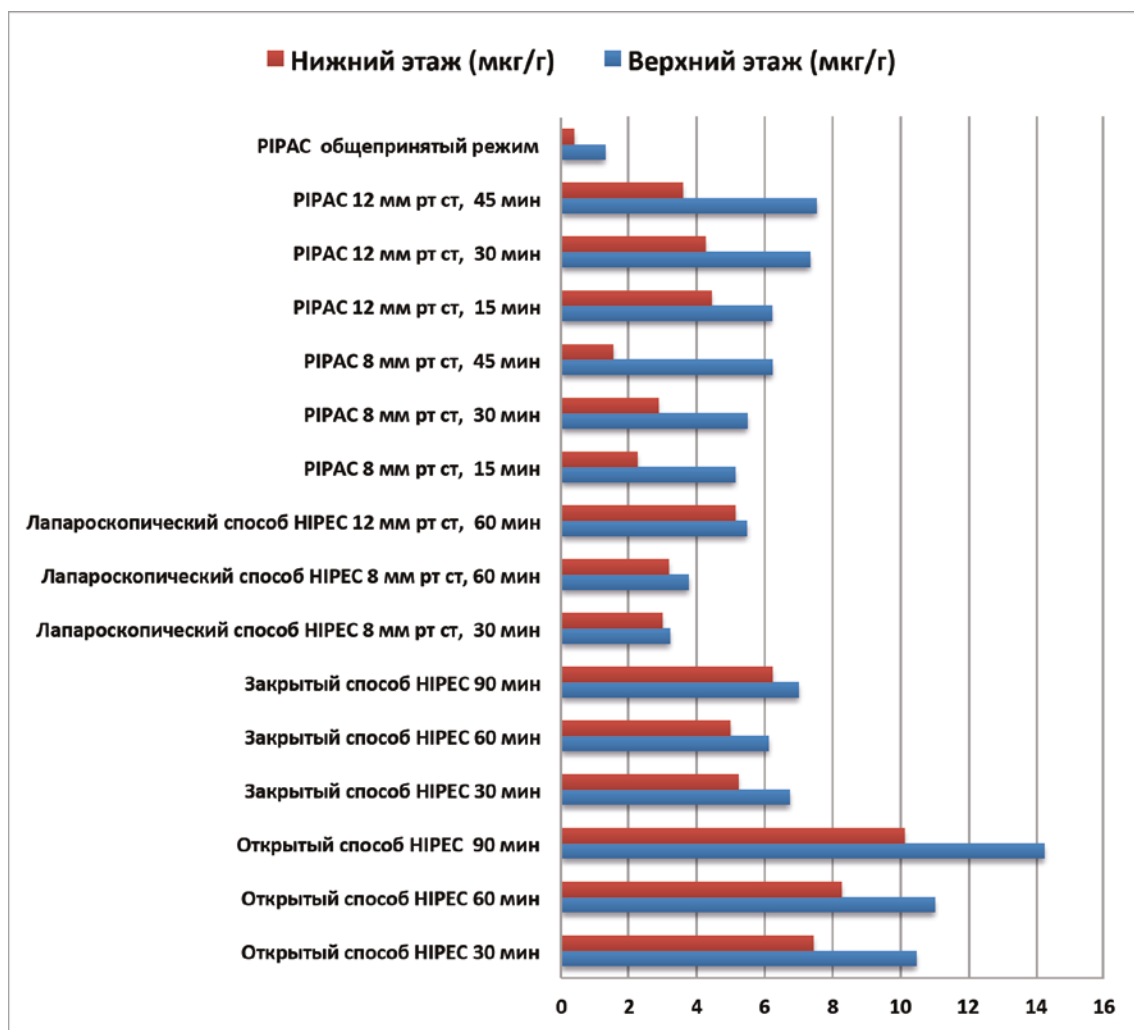


Рис. 4. Распределение платины по отделам брюшной полости кролика

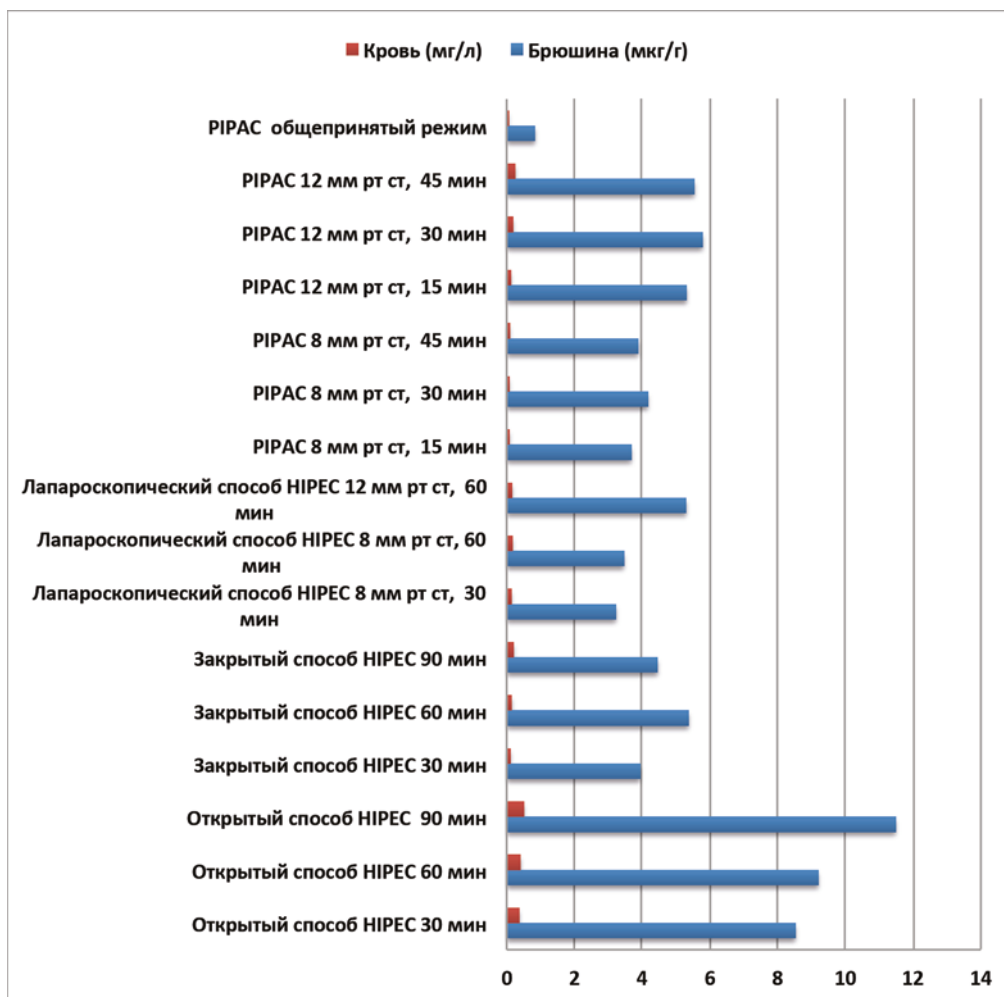


Рис. 5. Содержание платины в брюшине и крови кролика при различных способах внутрибрюшинной химиотерапии

составил  $3,49 \pm 1,46$  мкг/г. Важно обратить внимание на 17 серию экспериментов, при которой моделировался общепринятый режим RIRAC — с 10-кратно редуцированной дозой цисплатина (для кролика средняя доза препарата составила 1 мг). При крайне низкой системной токсичности и минимальной концентрации платины в крови ( $0,03 \pm 0,01$  мг/л), также отмечалась крайне низкая концентрация препарата в брюшине  $-0,84 \pm 0,17$  мкг/г, что, по всей видимости, отражает эффективность режима.

### Заключение

В настоящее время при лечении карциноматоза брюшины в клинической практике активно применяется несколько способов регионарной внутрибрюшинной химиотерапии. Основными из них являются закрытые и открытые модификации HIPEC и метод RIRAC. В литературе мало работ, сравнивающих эффективность и безопасность этих технологий. В результате проведенных 17 серий экспериментов на 80 кроликах, получены данные, позволяющие кос-

венно судить и предположить о месте каждого из методов в комплексном лечении карциноматоза брюшины. Безусловным лидером по количеству накопления платины в брюшине оказался открытый способ HIPEC, при этом препарат распределился по животу относительно равномерно, чему способствовала ручная ассистенция. С другой стороны, при открытом способе отмечена наибольшая системная токсичность, преимущественно проявившаяся в почечной дисфункции и признаках реактивного химического перитонита. Закрытый и лапароскопические способы HIPEC оказались несколько менее токсичными, чем открытый и показали наилучшую степень распределения химиопрепарата, что подтвердило низкое значение градиента концентрации платины по отделам брюшной полости. Метод RIRAC оказался наименее токсичным, однако, при этом способе отмечено неравномерное распределение химиопрепарата по брюшной полости, зависящее от направления потока аэрозоля.

Интерпретация результатов данного исследования на клиническую практику возможна, но

не совсем корректна. Планируется клиническая часть исследования с такими же задачами, которая ответит на поставленные вопросы.

### Выводы

1. После проведения открытого способа HIPEC отмечена максимальная концентрация платины в поверхности брюшины.

2. Наиболее токсичным среди всех сравниваемых способов регионарной химиотерапии является открытый способ HIPEC.

3. Наилучшее распределение цитостатика по брюшной полости показали закрытый и лапароскопический способы HIPEC.

4. Закрытый и лапароскопические способы HIPEC и метод PIPAC не показали значимых различий в значениях концентрации платины в брюшине животного.

5. Метод PIPAC оказался наименее токсичным, однако, при этом способе отмечено неравномерное распределение химиопрепарата по брюшной полости, зависящее от направления струи аэрозоля.

6. Isobe Y., Nashimoto A., Akazawa K. et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry // *Gastric Cancer*. — 2011. — Vol. 14. — № 4. — P. 301-316.
7. Macri A., Fortugno A., Saladino E. Rationale and techniques of cytoreductive surgery and peritoneal chemohyperthermia // *World J. Gastrointest. Oncol.* — 2011. — Vol. 3. — № 12. — P. 169-174.
8. P. Ortega-Deballon, O. Facy, S. Jambet et al. Which method to deliver hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin? An experimental comparison of open and closed techniques // *Annals of Surgical Oncology*. — 2010. — Vol. 17. — № 7. — P. 1957-1963.
9. Segelman J., Granath F., Holm T. et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer // *British Journal of Surgery*. — 2012. — Vol. 99. — P. 699-705.
10. Seitz G., Fuchs J., Knigsrainer I. et al. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal malignancies in children // *Chir.* — 2014. — Vol. 139. — № 6. — P. 607-612.
11. Van der Speeten K., Stuart O.A., Sugarbaker P.H. Pharmacology of perioperative intraperitoneal and intravenous chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy // *Surgical oncology clinics of North America*. — 2012. — Vol. 21. — № 4. — P. 577-597.

Поступила в редакцию 07.12.2017 г.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Захаренко А.А., Натха А.С., Беляев М.А. и др. Экспериментальное обоснование максимально эффективного режима лапароскопической аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии (PIPAC) // *Вопросы онкологии*. — 2017. — Т. 63. — № 3. — С. 490-496.
2. Захаренко А.А., Натха А.С., Трушин А.А. и др. Аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия — новый эффективный способ лечения канцероматоза брюшины // *Medline. ru*. — 2015. — Т. 16. — С. 834-849.
3. Facchiano E., Risio D., Kianmanesh R. et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: indications, aims, and results: a systematic review of the literature // *Ann Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 19. — № 9. — P. 2946-2950.
4. Fagotti A., Gallotta V., Romano F. et al. Peritoneal carcinosis of ovarian origin // *World J. Gastrointest. Oncol.* — 2010. — Vol. 2. — № 2. — P. 102-108.
5. Grass F., Vuagniaux A., Teixeira-Farinha H. et al. Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis // *Br. J. Surg.* — 2017. — Vol. 104. — № 6. — P. 669-678.

*A.A. Zakharenko, M.A. Belyaev, A.A. Trushin,  
D.A. Zaitsev, O.A. Ten, A.S. Natkha, V.A. Rybalchenko,  
T.V. Kupenskaya, K.N. Vovin, S.F. Bagnenko*

### Comparative analysis of the efficacy of various methods of regional intraperitoneal chemotherapy

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

The main effective method of treatment for implantation metastases remains the regional treatment strategy. Systemic chemotherapy is ineffective. The standard treatment of peritoneal carcinomatosis is cytoreductive surgery with intraperitoneal chemo-hyperthermal perfusion (HIPEC), which is performed in an open, closed or laparoscopic way. In recent years a new method of intraperitoneal chemotherapy has been developed: laparoscopic aerosol intraperitoneal chemotherapy (PIPAC). An experimental study is made to compare the efficacy and safety of various methods of intraperitoneal chemotherapy.

Key words: peritoneal carcinomatosis, stomach cancer, regional chemotherapy, aerosol chemotherapy, PIPAC, HIPAC