©Коллектив авторов, 2014
УДК 615.2.03-616.35-006.6

Вопросы онкологии, 2014. Том 60, № 1

*Ю.А. Шелыгин [1,2], М.В. Алексеев[1], Е. Г. Рыбаков[1], П.В.Еропкин[1]*

# ВЛИЯНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИТАЗОВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ГИПЕРТЕРМИЕЙ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

[1]ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава России,
[2] ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

**Нередко в связи с тяжелым соматическим состоянием пациента, наличием перифокального воспаления, анемией, возрастом, не удается провести неоадъювантную химиолучевую терапию рака прямой кишки. Для улучшения онкологических результатов лечения у данной категории больных в ГНЦ Колопроктологии применяется интраоперационная внутритазовая химиотерапия с гипертермией (ИВТХГ). В настоящее исследование включено 120 больных раком прямой кишки в стадии T3-4N0-2M0, при этом 60 пациентам проведена ИВТХГ, при которой использовался цисплатин в дозе 150 мг, время проведения методики – 60 минут, температура перфузата – 44-45 °С. Проведение ИВТХГ позволило снизить частоту местных рецидивов в 2 раза с 16,7% до 8,3% и увеличить 3-летнюю общую выживаемость на 10% — с 63% до 73%, что показывает – эффективность ИВТХГ в профилактике местных рецидивов.**

**Ключевые слова: рак прямой кишки, внутритазовая химиотерапия цисплатином с гипертермией, рецидив рака прямой кишки**

Колоректальный рак – одно из наиболее частых онкологических заболеваний в развитых странах. В 2012 г. в России эта форма рака в структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями занимала 3 место как у мужчин (10,9%), так и у женщин (11,7%), а в структуре смертности стоял на 2 месте (15,5%) у женщин и на 3 месте у мужчин (11,1%) [3]. В значительной мере смертность от колоректального рака обусловлена не только возникновением отдаленных метастазов, но и развитием местных рецидивов, что характерно для местнораспространенных опухолей прямой кишки. Так, частота выявляемости распространенных раков прямой кишки в стадии II-III при первичном осмотре составляет 64,6% [3], то есть, более половины пациентов, обращаясь за медицинской помощью к онкологам, имеют повышенный риск возникновения местного рецидива (от 7 до 38%) [18, 22].

В настоящее время, в соответствии со стандартами, лечение распространенных форм рака прямой кишки должно быть мульдисциплинарным: помимо хирургического необходимо применение неоадъювантной и/или адъювантной химиолучевой терапии. Однако в связи различными причинами в России в 2012 г. у 55,8% пациентов проведено только хирургическое лечение без применения адъювантных методов [3]. Это обусловлено не только отсутствием повсеместной доступности лучевой и химиотерапии, но и рядом других причин: тяжелый соматический статус пациента, наличие осложнений опухолевого процесса, являющихся противопоказанием для данного вида лечения.

В качестве одного из методов борьбы с диссеминацией опухолевого процесса во время операции и профилактики возникновения местных рецидивов опухолей желудочно-кишечного тракта в 90-е годы прошлого столетия предложена методика внутрибрюшной химиотерапии с гипертермией (ВБХГ) [13]. Основным преимуществом внутриполостного пути введения химиопрепарата по сравнению с системной химиотерапией является возможность достижения относительно высокой концентрации препарата, которая может быть стабильной на протяжении довольно длительного времени [21], что обусловлено наличием плазмо-перитонеального барьера, препятствующего переходу веществ с высокой молекулярной массой из перитонеальной жидкости в кровь [25]. С другой стороны, воздействие гипертермии на раковую клетку приводит к повреждению различных клеточных структур, инактивации ферментов репарации ДНК, также гипертермия увеличивает цитотоксическую активность химиопрепарата [12].

В ФГБУ ГНЦ Колопроктологии с 2003 г. проводится изучение и внедрение в практику метода интраоперационной внутритазовой химиотерапии с гипертермией в лечении местнораспространенных форм рака прямой кишки [2]. Данная статья суммирует накопленный опыт.

## Материалы и методика

В исследование включено 120 пациентов, перенесших операции на прямой кишке без проведения неоадъювантного лечения, по поводу рака средне- и нижнеампулярного отдела прямой кишки T3-4N0-2M0.

*Таблица 1*

**Характеристика пациентов обеих групп.**

| TNM | Основная группа (n = 60) | Контрольная группа (n = 60) | p |
|---|---|---|---|
| | N (%) | N (%) | |
| Медиана возраста, лет | 59,5±11,4 (34 – 78) | 64±10,8 (32–81) | 0,18 |
| Пол м/ж | 34/26 (57%/43%) | 31/29 (52%/48%) | 0,71 |
| Локализация опухоли с/а отдел н/а отдел | 25 (42%) 35 (58%) | 33 (55%) 27 (45%) | 0,2 |
| T3N0M0 | 28 (46,7%) | 28 (46,7%) | >0,05 |
| T4N0M0 | 1 (1,7%) | 5 (8,3%) | |
| T3N1-2M0 | 23 (38,3%) | 19 (31,7%) | |
| T4N1-2M0 | 8 (13,3%) | 8 (13,35) | |
| Степень дифференцировки опухоли G1-2 G3-4 | 44 (73%) 16 (17%) | 43 (72%) 17 (18%) | 1,0 |

Основная и контрольная группы не различались по половому составу, возрасту, локализации и глубине прорастания опухоли, частоте поражения регионарных лимфоузлов, степени дифференцировки опухоли (табл. 1).

Объем хирургического вмешательства определялся в зависимости от локализации и характера поражения прямой кишки, при этом учитывались данные дооперационного обследования, а также степень распространенности патологической опухоли (табл. 2).

*Таблица 2*

**Характер оперативных вмешательств**

| Характер операции | Основная группа (n=60) | Контрольная группа (n=60) | p |
|---|---|---|---|
| | N (%) | N (%) | |
| Брюшно-промежностная экстирпация | 16 (26,8%) | 15 (25%) | 1,0 |
| Брюшно-анальная резекция с колостомой | 9 (15%) | 4 (6,7%) | 0,24 |
| Операция Гартмана | 1 (1,7%) | 5 (8,3%) | 0,2 |
| Брюшно-анальная резекция с низведением | 18 (30%) | 24 (40%) | 0,34 |
| Низкая передняя резекция | 7 (11,7%) | 9 (15%) | 0,79 |
| Проктэктомия с формированием манжетки, резервуара, анастомоза | 9 (15%) | 3 (5%) | 0,12 |
| ВСЕГО | 60 (100%) | 60 (100%) | |

Учитывая наличие у пациентов в данном исследовании местно-распространенного рака прямой кишки T3-T4N0-2M0, а также тот факт, что у половины пациентов были выявлены метастатически пораженные лимфоузлы в мезоректум, всем пациентам было рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии через 4-6 недель после проведенного оперативного вмешательства. Схема адъювантной химиотерапии выбиралась согласно рекомендациям химиотерапевта по результатам гистологического исследования удаленного препарата и включала наиболее эффективный химиопрепарат в отношении рака прямой кишки в данный период времени (схема Мейо, кселода, XELOX, FOLFOX).

**МЕТОДИКА ИВТХГ**

Методика проведения интаоперационной внутритазовой химиотерапии с гипертермией была нами подробно описана ранее [1], далее представлено краткое описание. После удаления прямой кишки с опухолью и тщательного гемостаза через контрапертуры со стороны промежности устанавливали 2 силиконовых дренажа. Восстанавливали тазовую брюшину провизорными швами так, чтобы гипертермическая перфузия проводилась в закрытом объеме ниже ее уровня. Полость таза заполняли перфузатом через промежностные дренажи.

В качестве химиопрепарата использовали цисплатин-Эбеве (EBEWE Pharma — Австрия). Объем перфузата составлял 1000 мл NaCl 0,4%, доза цисплатина 150 мг. Нагревание раствора осуществляли экстракорпорально с помощью термостата – ThermoHaake C-P5/U и кардиплегического устройства CAPIOX® CP50 Cardioplegia Set CX-FCP41, используемого в качестве теплообменника. Постоянную температуру перфузата поддерживали на уровне 44-45 ºС. Скорость циркуляции перфузата была 200 мл/мин. Время проведения ИВтХГ составляло 60 мин. После завершения ИВТХГ производили эвакуацию перфузата и промывание полости таза чистым физиологическим раствором, после чего выполнялся реконструктивно-восстановительный этап операции.

## Результаты

Вследствие распространения опухоли на прилежащие органы и ткани у 17 (28,3%) пациентов основной группы и 20 (33,3%) контрольной выполнены комбинированные резекции (P=0,7). Учитывая большой объем оперативных вмешательств в обеих группах, а также большое количество комбинированных вмешательств, продолжительность операций в обеих группах была достаточно высокой. Так, в основной группе она в среднем составила 300±90 мин (от 120 до 510 мин), в контрольной же — 220±71 мин (от 120 до 540 мин).

Интраоперационная кровопотеря была достаточно высокой в обеих группах и в среднем в основной группе составила 300±39 мл (от 50 до 1200 мл), в контрольной группе – 300±36 мл (от 50 до 1700 мл) (P=0,86). Таким образом, несмотря на увеличение времени операции в среднем на 80 мин в основной группе, это не приводило к увеличению кровопотери, так как интраоперационная внутритазовая химиотерапия с гипертермией проводилась только после тщательного гемостаза.

У подавляющего числа пациентов основной (45 из 60) и контрольной групп (43 из 60) отмечалось гладкое послеоперационное течение, частота послеоперационных осложнений между группами не отличалась и составила 25% в ос-

новной и 28,3% в контрольной группах (P>0,05). Следует отметить, что как в основной группе, так и в контрольной группах у одного больного отмечено 2 осложнения (сочетание с атонией мочевого пузыря). Летальных исходов не было. При этом в одинаковом числе случаев (по 5 в обеих группах) данные осложнения потребовали выполнения повторного оперативного вмешательства (табл. 3).

**Таблица 3**

**Характеристика послеоперационных осложнений у пациентов обеих групп**

| Характер осложнения | Основная группа n=60 | | Контрольная группа n=60 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | Способ коррекции | n | Способ коррекции |
| Несостоятельность анастомоза | 3 | 2 — консервативная терапия<br>1 — илеостомия | 5 | 3 — консервативная терапия<br>1 — трансверзостомия<br>1 — илеостомия |
| Спаечная тонкокишечная непроходимость | 2 | 1- релапаротомия, разделение спаек<br>1- релапаротомия, илеостомия | - | |
| Ретракция стомы | 1 | Вскрытие параколостомического затека | 1 | Реконструкция стомы |
| Кровотечение из области анастомоза, полости таза | 1 | Лапаротомия, резекция зоны анастомоза | 2 | 1 — тампонада малого таза<br>1 — разобщение анастомоза |
| Коловагинальный свищ | 1 | Консервативная терапия | 1 | Консервативная терапия |
| Атония мочевого пузыря | 8 | 6 — консервативная терапия<br>2 — эпицистостомия | 9 | 4 — консервативная терапия<br>5 — эпицистостомия |
| Всего больных | 15 | | 17 | |

Проведение интраоперационной внутритазовой химиотерапии с гипертермией не связано с возникновением такого осложнения, как послеоперационная атония мочевого пузыря, так как данное осложнение встречалось с одинаковой частотой в обеих группах – 13% в основной и 15% в контрольной. В среднем продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре пациентов основной группы, составила 14,5±1,4 дня. В контрольной группе средний послеоперационный койко-день был 14±1,1 суток (P = 0,73).

Адъювантная химиотерапия проведена у 44 (73,3%) пациентов основной и у 42 (70%) контрольной групп, что объясняется тем фактом, что в основной группе 18% пациентов были старше 70 лет и 25% имели изменения в формуле крови, в контрольной – 25% и 22%, соответственно, что и послужило причиной отказа от адъювантной химиотерапии. Также проведение послеоперационной химиотерапии было не всегда возможно у пациентов с послеоперационными осложнениями (25% — в основной и 28% — в контрольной группах). Таким образом, учитывая одинаковую частоту назначения адъювантной химиотерапии в обеих группах (73% и 70%), а также ее одинаковую онкологическую эффективность в обеих группах, можно признать сопоставимость групп в отношении влияния на отдаленные результаты системного противоопухолевого лечения.

Медиана наблюдения в основной группе составила 38±3,6 мес. (6-92 мес.), в контрольной – 35,2±4 мес. (6-95 мес.) (P=0,62). В основной и контрольной группах отдаленные метастазы выявлены у 9 пациентов (15%). Учитывая равную частоту возникновения отдаленных метастазов в обеих группах, можно прийти к выводу, что интраоперационная внутритазовая химиотерапия с гипертермией оказывает только локальное влияние на полость малого таза при отсутствии системного действия химиопрепарата.

В основной группе местные рецидивы возникали реже, чем в контрольной в 2 раза (5 (8,3%) против 10 (16,7%)) (P=0,13). При этом рецидивы в группе пациентов, получивших интраоперационную внутритазовую химиотерапию с гипертермией, возникали в среднем на 4 мес. позже, чем у пациентов без данного вида лечения. Так, средний безрецидивный период в основной группе был 19±3 мес., в то время как в контрольной группе — 15±2,6 мес. (рис.1) (P=0,88).

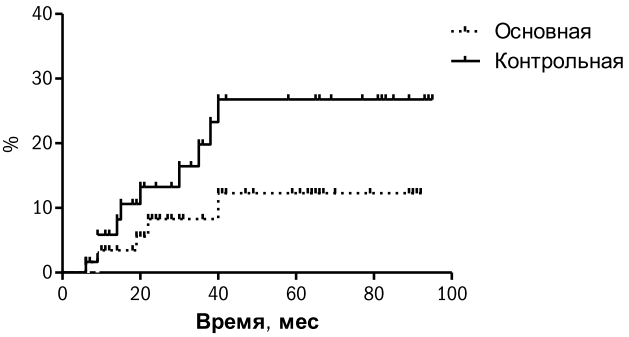


Рис. 1. Динамика возникновения местных рецидивов.

Таким образом, применение ИВТХГ не только уменьшило частоту возникновения рецидивов местнораспространенного рака прямой кишки в 2 раза, но и отодвинуло время возникновения рецидивов, в среднем, на 4 мес. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе ИВТХГ была выше на 10% и равнялась 73%, в группе без ИВТХГ – 63%, а риск возврата заболевания (местный рецидив, отдаленные метастазы) в группе больных, получивших ИВТХГ, к 38 мес. наблюдения составил 26%, что на 11% ниже, чем в контрольной группе – 37,3% (P=0,21).

С целью определения факторов, влияющих на частоту возникновения местных рецидивов в обеих группах, был проведен унивариантный

анализ (табл. 4). Анализу подверглись такие факторы, как пол, возраст, локализация и распространенность первичной опухоли, поражение регионарных лимфоузлов, гистологическое строение опухоли, наличие анемии в предоперационном периоде, величина интраоперационной кровопотери, длительность нахождения в стационаре в послеоперационном периоде, наличие послеоперационных осложнений.

**Таблица 4**

**Унивариантный анализ частоты возникновения местных рецидивов в обеих группах**

| Фактор | Основная и контрольная группы (n=120) | | P |
|---|---|---|---|
| Пол | **м** 6/65 (9,2%) | **ж** 9/55 (16,4%) | 0,28 |
| Возраст | **< медианы** 6/55 (10,9%) | **⩾ медианы** 9/65 (13,8%) | 0,78 |
| Распространенность опухоли | **pT3** 11/98 (11,2%) | **pT4** 4/22 (18,2%) | 0,47 |
| Поражение регионарных лимфоузлов | **N0** 4/62 (6,5%) | **N1-2** 11/58 (19%) | 0,05 |
| Степень дифференцировки опухоли | **G1-2** 11/87 (12,6%) | **G3-4** 4/33 (12,1%) | 1,0 |
| Уровень гемоглобина | **< 90** 3/28 (10,7%) | **⩾ 90** 12/92 (13%) | 1,0 |
| Локализация опухоли | **н/а** 12/62 (19,4%) | **с/а** 3/58 (5,2%) | 0,03 |
| Послеоперационные осложнения | **да** 5/32 (15,6%) | **нет** 10/88 (11,4%) | 0,54 |
| Интраоперационная кровопотеря медиана – 300 мл | **< медианы** 6/76 (7,9%) | **⩾ медианы** 9/44 (20,4%) | 0,08 |
| Послеоперационный койко-день медиана – 14 дней | **< медианы** 10/86 (11,6%) | **⩾ медианы** 5/32 (15,6%) | 0,54 |

По результатам проведенного анализа локализация опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки, а также наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов в мезоректум (N1-2), являются статистически достоверными факторами (P<0,05), увеличивающими риск возникновения местного рецидива у пациентов обеих групп. Следует также отметить, что величина интраоперационной кровопотери более медианы (300 мл), которая может косвенно свидетельствовать о сложностях удаления опухоли, также увеличивает риск возникновения местного рецидива, о чем может свидетельствовать выявленная тенденция (P=0,08).

С целью определения влияния интраоперационной внутритазовой химиотерапии с гипертермией на риск возникновения местных рецидивов также был проведен унивариантный анализ тех же факторов между основной и контрольной группами (табл. 5). Учитывая небольшое количество пациентов в обеих группах (по 60 больных), нами не было выявлено статистически значимых различий. Однако, необходимо отметить ряд факторов, различия между которыми в группах приближаются к достоверному значению и могут быть клинически значимыми. Так, например проведение ИВТХГ снижало риск возникновения местного рецидива у мужчин в 5 раз (P=0,09), при отсутствии прорастания опухоли в соседние органы (pT3) – почти в 3 раза (P=0,11), при наличии высоко- или умереннодифференцированной аденокарциномы (G1-2) – также почти в 3 раза (P=0,12), при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки – в 2 раза (P=0,1).

**Таблица 5**

**Унивариантный анализ частоты возникновения местных рецидивов между группами**

| Фактор | Основная группа (n=60) | Контрольная группа (n=60) | P |
|---|---|---|---|
| Пол<br>м<br>ж | <br>1/34 (2,9%)<br>4/26 (15,4%) | <br>5/31 (16,1%)<br>5/29 (17,2%) | <br>0,09<br>1 |
| Возраст<br>< медианы<br>⩾ медианы | <br>2/28 (7,1%)<br>3/32 (9,4%) | <br>4/27 (14,8%)<br>6/33 (18,2%) | <br>0,42<br>0,47 |
| Распространенность опухоли<br>pT3<br>pT4 | <br>3/51 (5,9%)<br>2/9 (22,2%) | <br>8/47 (17%)<br>2/13 (15,4%) | <br>0,11<br>1 |
| Поражение регионарных лимфоузлов<br>N0<br>N1-2 | <br>1/29 (3,4%)<br>4/31 (12,9%) | <br>3/33 (9,1%)<br>7/27 (25,9%) | <br>0,62<br>0,31 |
| Степень дифференцировки опухоли<br>высоко- и умеренно-дифференцированная аденокарцинома (G1-2)<br>низкодифференцированная и муцинозная аденокарцинома (G3-4) | <br>3/44 (6,8%)<br>2/16 (12,5%) | <br>8/43 (18,6%)<br>2/17 (11,8%) | <br>0,12<br>1 |
| Уровень гемоглобина<br>< 90<br>⩾ 90 | <br>1/15 (6,7%)<br>4/45 (8,9%) | <br>2/13 (15,4%)<br>8/47 (17%) | <br>0,58<br>0,36 |
| Локализация опухоли<br>нижнеампулярный отдел<br>среднеампулярный отдел | <br>4/35 (11,4%)<br>1/25 (4%) | <br>8/27 (29,6%)<br>2/33 (6,1%) | <br>0,1<br>1 |
| Послеоперационные осложнения<br>да<br>нет | <br>2/15 (13,3%)<br>3/45 (6,7%) | <br>3/17 (17,6%)<br>7/43 (16,3%) | <br>1<br>0,19 |
| Интраоперационная кровопотеря<br>< 300 мл (медиана)<br>⩾ 300 мл (медиана) | <br>1/37 (2,7%)<br>4/23 (17,4%) | <br>5/39 (12,8%)<br>5/21 (23,8%) | <br>0,2<br>0,72 |
| Послеоперационный койко-день<br>< 14 дней (медиана)<br>⩾ 14 дней (медиана) | <br>0/30 (0%)<br>5/30 (16,7%) | <br>6/41 (14,6%)<br>4/19 (21,1%) | <br>0,51<br>0,63 |
| ИВТХГ | 5/60 (8,3%) | 10/60 (16,7%) | 0,2 |

## Обсуждение

Рак прямой кишки – сложное для лечения заболевание, поскольку связано с повышенным риском местного рецидива (от 7 до 38% в зави-

симости от распространенности) [18, 22]. Анатомические особенности расположения прямой кишки (ограниченная костными структурами полость таза, близость к другим органам и мышцам тазового дна, несколько путей кровоснабжения и лимфоваскулярного оттока в различных направлениях в пределах единого фасциального пространства) обуславливают высокую вероятность возникновения местного рецидива. Высокая частота возникновения последнего также объясняется сложной хирургической техникой и частым позитивным латеральным краем резекции при удалении местнораспространенного рака прямой кишки [20]. Проведение различных схем химиолучевой терапии в качестве неоадъювантного [6], так и адъювантного лечения [19], улучшает локальный контроль над опухолью, но не всегда увеличивает общую 5-летнюю выживаемость, которая даже в специализированных учреждениях не превышает 59-63% [18].

По данным литературы факторами риска возникновения местных рецидивов рака прямой кишки является глубина инвазии опухоли pT [10, 14], поражение регионарных лимфоузлов pN [9], повышенный уровень раковоэмбрионального антигена перед операцией, лимфоваскулярная опухолевая инвазия, позитивный латеральный край резекции [17] и локализация опухоли в нижнеампулярном отделе [5]. Еще одним фактором, влияющим на риск возникновения местных рецидивов рака прямой кишки, является проведение неоадъювантной химиолучевой терапии, при этом частота возникновения местных рецидивов после проведения данного вида лечения снижается в 2 раза [6].

В 90-е годы прошлого столетия предложена методика внутрибрюшной химиотерапии с гипертермией (ВБХГ). Рядом авторов [13] данная методика рассматривается в качестве одного из методов борьбы с диссеминацией опухоли во время операции и профилактики возникновения местных рецидивов опухолей желудочно-кишечного тракта. ВБХГ имеет своей целью воздействие как на микроскопические имплантационные метастазы, так и на опухолевые клетки в зоне удаленного органа, что обуславливает возможность применения данной методики не только в брюшной полости, но и полости малого таза. Так, с 1990 г. появляются работы о применении интраоперационной внутритазовой химиотерапии с гипертермией (ИВТХГ) при лечении рака прямой кишки. M. Takahashi . и соавт. [24] в 1990 г. впервые сообщили о возможности применения ИВТХГ при хирургическом лечении рака прямой кишки, при этом использовался митомицин С, нагретый до 45°С, время проведения методики составило 90 мин. Локальный рецидив в контрольной группе был выявлен у 3 из 25 пациентов (12%) и только 1 рецидив был выявлен в группе с проведением ИВТХГ (5,3%). По данным S. Fujimoto и соавт. [11] из 12 пациентов контрольной группы у 2 возник рецидив рака прямой кишки, в то время как в группе ИВТХГ последние не наблюдались (срок наблюдения больных 16,9±9,7 мес.). В 1994 г. M. Takahashi и соавт. [23] представили результаты применения ИВТХГ у пациентов с раком прямой кишки в стадии С по Dukes. Местный рецидив возник у 11,1% (3 пациента) больных в группе ИВТХГ и у 37,1% (13 пациентов) в контрольной группе. Несмотря на то, что исследование включало небольшое количество пациентов, авторы предложили применять внутритазовую химиотерапию с гипертермией для профилактики возникновения местных рецидивов после оперативного вмешательства по поводу местно-распространенного рака прямой кишки.

В ФГБУ ГНЦ Колопроктологии была разработана оригинальная методика интраоперационной внутритазовой химиотерапии цисплатином с гипертермией [2]. Выбор химиопрепарата связан с тем, что данный препарат обладает физическими свойствами, необходимыми для проведения ИВТХГ: крупный размер молекулы, не позволяющий химиопрепарату проникать в системный кровоток [21], это обуславливает отсутствие системной токсичности; достаточная глубина проникновения цисплатина в ткани — 3 мм [8]; увеличение цитотоксичности химиопрепарата при воздействии гипертермии [15]. При проведении системной химиотерапии цисплатин применяется в дозировке 60-120 мг/м$^2$, а при проведении внутрибрюшной химиотерапии рекомендованная доза препарата – 90-250 мг/м$^2$ [4]. Учитывая пилотный характер работы, а также применение гипертермии 44-45°С, что увеличивает цитотоксичность препарата [15], для проведения ИВТХГ была выбрана дозировка 90 мг/м$^2$. В нашем исследовании при проведении интраоперационной внутритазовой химиотерапии с гипертермией использовался цисплатин в средней дозировке – 150 мг, разведенный в 1 литре физиологического раствора.

Методика ИВТХГ при визуально полном удалении рака прямой кишки позволяет добиться улучшения результатов локального контроля по сравнению только с хирургическим лечением. Так, при невозможности проведения неоадъювантной химиолучевой терапии применение ИВТХГ позволило уменьшить частоту местных рецидивов у больных раком прямой кишки в 2 раза (до 8,3%) и увеличить длительность среднего безрецидивного периода на 4 мес. до 15 мес., за счет чего показатель общей 3- летней выживаемости составил 73% (на 10% больше, чем в контрольной группе). Учитывая, что ча-

стота местных рецидивов рака прямой кишки у больных после проведения ИВТХГ, сопоставима с частотой местных рецидивов при проведении неоадъювантной химиолучевой терапии, важным выглядит анализ различных факторов, влияющих на возврат заболевания (табл. 2).

По результатам унивариантного анализа можно прийти к заключению, что проведение интраоперационной внутритазовой химиотерапии с гипертермией может снижать частоту местных рецидивов у мужчин (p=0,09) и при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе (p=0,1). Это может быть объяснено техническими сложностями удаления опухоли прямой кишки у данной категории пациентов, обусловленными анатомически узким малым тазом, невозможностью достижения адекватных границ резекции и, как следствие, к повреждению мезоректум и позитивным латеральным границам резекции. При этом точками приложения ИВТХГ являются как микроскопические имплантационные метастазы, так и свободные опухолевые клетки в зоне удаленного органа. Также отмечено влияние методики на частоту местных рецидивов при глубине прорастания опухоли в стадии T3 (p=0,11). При этом не отмечено различий в частоте возникновения местного рецидива при стадии T4, это объясняется достаточно распространенным опухолевым поражением не только прямой кишки, но и прилежащих органов. Операции по удалению данных опухолей носят комбинированный и, часто, циторедуктивный характер, в связи с невозможностью полного удаления опухоли со стенок таза, крупных сосудов малого таза. Учитывая крайне высокий риск возникновения местного рецидива в полости малого таза, таким пациентам в послеоперационном периоде рекомендуется проведение лучевой или химиотерапии. Проведение ИВТХГ у пациентов с высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой прямой кишки (G1-2) также может снижать риск возникновения местного рецидива (p=0,12). При наличии менее дифференцированных опухолей (G3-4) никого влияния методики выявлено не было в связи с высокой степенью злокачественностью опухоли и крайне высоким риском возникновения возврата заболевания. В связи с тем, что проведение ИВТХГ не влияло на частоту послеоперационных осложнений, величину интраоперационной кровопотери и послеоперационный койко-день, в данном исследовании вышеуказанные факторы не оказывали влияния на частоту возникновения местных рецидивов рака прямой кишки у пациентов с основной группы.

Интраоперационная внутритазовая химиотерапии цисплатином с гипертермией позволяет добиться снижения частоты возникновения местных рецидивов после хирургического лечения пациентов с раком прямой кишки в 2 раза и увеличить 3-летнюю общую выживаемость на 10% (до 73%). Следует отметить, что данная категория пациентов по разным причинам не получала неоадъювантное лечение, а проведение ИВТХГ не влияло на выбор оперативного вмешательства, а также не увеличивало частоту послеоперационных осложнений и время пребывания больного в стационаре. Таким образом, при невозможности проведения неоадъювантной химиолучевой терапии у пациентов мужского пола с высоко- или умереннодифференцированной аденокарциномой, не прорастающей в соседние органы и располагающейся в нижнеампулярном отделе прямой кишки, возможен альтернативный метод лечения — интраоперационная внутритазовая химиотерапия цисплатином с гипертермией, позволяющий добиться удовлетворительных онкологических результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев М.В., Шелыгин Ю.А., Ревельский И.А., Рыбаков Е.Г. Обоснованность применения интраоперационной внутритазовой химиотерапии в сочетании с гипертермией при лечении рака прямой кишки // Вопр. онкол. — 2011. — Т 57.- С. 173-178.
2. Воробьев Г.И., Ревельский И.А., Еропкин П.В. и др. Профилактика возникновения рецидивов рака прямой кишки с помощью интраоперационной внутритазовой химиотерапии с гипертермией // Колопроктол. — 2007. — № 3. — С. 3-7.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологичекой помощи населению России в 2012 году.- М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России», 2013. – 232 с.
4. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний.– М.: Практическая медицина. — 2005. — 155с.
5. Arredondo J., Baixauli J., Beorlegui C. et al. Prognosis factors for recurrence in patients with locally advanced rectal cancer preoperatively treated with chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy //Dis Colon Rectum.- 2013. – Vol. 56. — P. 416–421.
6. Bonnetain F., Bosset J.F., Gerard J.P. et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: Surrogacy in question? // Eur J Cancer. — 2012.- Vol. 48. — P. 1781–1790.
7. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer // Br. J. Surg.- 2006.- Vol. 93. — P.1215–1223.
8. Ceelen W.P., Flessner M.F. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence // Nat. Rev. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 7. — P.108–115.
9. Chan A.K., Wong A., Jenken D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2005.- Vol. 61.- P.665–677.

10. Enr quez-Navascu s J.M., Borda N., Lizerazu A. et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach // World J Gastroenterol. — 2011.- Vol. 17.- P.1674-1684.
11. Fujimoto S., Takahashi M., Endoh F. A clinical pilot study combining surgery with intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy to prevent the local recurrence of rectal cancer //Ann. Surg.- 1991.- Vol. 213. — P.43-47.
12. Fulk M.H., Issels R.D. Invited Review: Hyperthermia in oncology // Int. J. Hyperthermia.- 2001. — Vol. 17.- P.1-19.
13. Glehen O., Kwiatkowski F., Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study // J Clin Oncol.- 2004.- Vol.22. — P. 3284-3292.
14. Gunderson L.L., Sargent D.J., Tepper J.E. et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis // J Clin Oncol.- 2004.- Vol. 22. — P.1785–1796.
15. Issels R.D. Hyperthermia adds to chemotherapy // Eur. J. Cancer. — 2008.- Vol. 44.- P. 2546-2554.
16. Jemal A., Siegel R., Ward E. Cancer Statistics // Cancer J. Clin.- 2010. – Vol. 60.- P. 277-300.
17. Kim S.H., Bae K.B., Kim J.M. et al. Oncologic outcomes and risk factors for recurrence after Tumor-specific Mesorectal Excision of Rectal Cancer: 782 Cases //J Korean Soc Coloproctol. — 2012. – Vol. 28. — P. 100-107.
18. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma //Ann. Surg — 2007. – Vol. 246. — P. 693–701.
19. Popek S., Tsikitis V.L. Neoadjuvant vs adjuvant pelvic radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Which is superior? // World J. Gastroenterol. — 2011. – Vol. 7. — P. 848-854.
20. Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO 16 randomized clinical trial // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 821-828.
21. Sugarbaker P.H., Mora J.T., Carmignani P. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy // Oncologist. — 2005. — Vol. 10. — P. 112-122.
22. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // N Engl J Med. — 1997. – Vol. 336. — P. 980–987.
23. Takahashi M., Fujimoto S., Kobayashi K. Clinical outcome of intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy for patients with Dukes' C rectal cancer // Int J Hyperthermia. — 1994. – Vol. 10. — P.749-754.
24. Takahashi M., Fujimoto S., Takai M. Clinical evaluation of intra-operative pelvic hyperthermochemotherapy combined with operation for rectal cancer // Gan To Kagaku Ryoho.- 1991.- Vol. 18. — P. 2024-2027.
25. Van der Speeten K., Stuart O.A., Sugarbaker P.H. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy // Curr Drug Discov Technol. — 2009. – Vol. 6. — P. 72-81.

Поступила в редакцию 06.11.2013 г.

*Yu.A. Shelygin[1,2], M.V. Alexeev[1], E.G. Rybakov[1], P.V. Eropkin[1]*

## Effect of intraoperative intrapelvic chemotherapy with hyperthermia on the incidence of rectal cancer recurrences

1State Research Centre of Coloproctology
2Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Often due to a severe somatic condition of the patient, the presence of perifocal inflammation, anemia, age, it is not possible to perform neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. To improve cancer treatment outcomes in these patients intraoperative intrapelvic chemotherapy with hyperthermia is used at the Centre. In the present study there included 120 patients with rectal cancer at stage T3-4N0-2M0, while 60 patients underwent intraoperative intrapelvic chemotherapy with hyperthermia (cisplatin at a dose of 150 mg, the time of the procedure — 60 minutes, the temperature of the perfusate — 44-45 ° C). Conducting of intraoperative intrapelvic chemotherapy with hyperthermia allowed reducing the frequency of local recurrence in 2 times from 16.7% to 8.3% and increasing a 3-year overall survival by 10% — from 63% to 73%, which shows intraoperative intrapelvic chemotherapy with hyperthermia as an effective method in the prevention of local recurrences.

Key words: rectal cancer, intrapelvic cisplatin chemotherapy with hyperthermia, recurrence of rectal cancer