

Д.С. Осинский  
 О. Глеен  
 А. Бежар  
 В.А. Черный  
 С.П. Осинский  
 Ф.-Н. Джилли

Институт онкологии  
 АМН Украины, Киев, Украина

Центральный Университетский  
 госпиталь Лион-Сюд, Лион,  
 Франция

Институт экспериментальной  
 онкологии, патологии и  
 радиобиологии  
 им. Р.Е. Кавецкого НАН  
 Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** карциноматоз  
 брюшной полости,  
 внутрибрюшная  
 химиогипертермическая  
 перфузия, циторедуктивная  
 операция, перитонэктомия.

## ВНУТРИБРЮШНАЯ ХИМИОГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ПЕРФУЗИЯ И ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ОПЕРАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КАРЦИНОМАТОЗОМ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

**Резюме.** Карциноматоз брюшной полости (КБП), являющийся следствием прогрессии опухолей органов брюшной полости и яичника, характеризуется плохим прогнозом. Несмотря на улучшение методов химиотерапии (ХТ) и хирургической техники, результаты лечения больных остаются неудовлетворительными. Учитывая эффективность применения гипертермии (ГТ) в комбинированном лечении ряда злокачественных опухолей, было предложено совместить ГТ с ХТ, в частности, использовать внутрибрюшную химиогипертермическую перфузию (ВБХГП). В целях совершенствования метода ряд авторов предложили комбинировать ВБХГП с циторедуктивной операцией (ЦО) для профилактики развития перитонеальных метастазов и их лечения. В 1995 г. процедура перитонэктомии была описана как новый агрессивный хирургический метод в лечении больных с КБП. В настоящее время проводится ряд рандомизированных клинических исследований для установления эффективности предложенного комбинированного воздействия и разработки показаний к его оптимальному клиническому применению. Согласно полученным результатам сделан вывод, что ЦО в комбинации с непосредственно выполняемой после нее ВБХГП является агрессивным воздействием. Несмотря на высокую частоту ряда осложнений, эта комбинация эффективна при лечении больных с КБП. Установлено, что комбинация ЦО и ВБХГП — безопасное и практически выполнимое воздействие, при котором число и выраженность осложнений не перевешивают конечный лечебный эффект. ВБХГП в сочетании с ЦО является эффективным методом лечения больных с КБП. Расширение и проведение III фазы клинических испытаний необходимо для оптимизации лечебной процедуры и оценки ее влияния на выживаемость больных.

Проблема лечения больных с карциноматозом брюшной полости (КБП) остается одной из наиболее актуальных проблем клинической онкологии. На момент установления диагноза диссеминацию по брюшине выявляют у 10% больных с колоректальным раком, у 30–35% — раком яичника, у 40% — раком поджелудочной железы, у 30–100% — раком аппендикса и у 100% больных с псевдомиксомой и мезотелиомой брюшины [1]. При этом медиана выживаемости больных гастроинтестинальным раком не превышает 6 мес, раком желудка с диссеминацией по брюшине — 3,1 мес, колоректальным раком — 5,2 мес, раком поджелудочной железы — 2,1 мес [2, 3]. Распространение опухолевых клеток по брюшной полости является основной причиной неудач хирургического вмешательства: даже после радикальной операции у 20–30% больных развивается местный рецидив [4].

Карциноматоз и саркоматоз брюшной полости могут возникать либо одновременно с первичной опухолью, либо быть проявлением рецидива у больных, которым перед этим выполняли резекцию. В

первом случае диссеминация опухолевых клеток является спонтанной и зависит от анатомического расположения, гистологического строения, размера и глубины инвазии первичной опухоли. Во втором случае метастазы рака могут возникать вследствие распространения опухолевых клеток во время хирургического вмешательства. Следует отметить, что диссеминация раковых клеток по поверхности брюшины может возникать в отсутствие лимфатического и гематогенного распространения. Опухолевые клетки могут отрываться от серозной поверхности того или иного органа до или во время хирургических манипуляций. Опухолевые клетки выявляют в перитонеальной жидкости у 25–30% больных с резектабельным раком желудка [5, 6] и раком толстого кишечника [7]. В процессе хирургических манипуляций раковые клетки проникают в брюшную полость в 50–60% случаев [8]. Было установлено, что эти клетки обладают способностью к имплантации и последующей пролиферации [9]. Разрушение перитонеального листка брюшины также может способствовать имплантации опухолевых

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

клеток, особенно при ее заживлении и развитии воспалительной реакции [10]. M. van den Tol и соавторы [11] сделали вывод о возможности усиления адгезии опухолевых клеток после операций на органах брюшной полости по поводу рака благодаря применению специального порошка на основе крахмала для обработки хирургических перчаток. В эксперименте было установлено, что этот порошок вызывал травматизацию брюшины и усиливал адгезию, что в итоге стимулировало рост опухоли.

Интерес к данной проблеме способствовал разработке классификации КБП, которая основана на учете макроскопической картины диссеминации (табл. 1). Получены также данные, демонстрирующие зависимость продолжительности жизни больных от стадии карциноматоза (табл. 2).

Таблица 1  
Классификация карциноматоза брюшной полости [12]

Стадия	Макроскопическое описание карциноматоза
0	Макроскопически карциноматоза нет
I	Диссеминаты не более 5 мм в наибольшем размере, расположены в одной области брюшной полости
II	Диссеминаты не более 5 мм в наибольшем размере, расположены диффузно по брюшной полости
III	Диссеминаты от 5 мм до 2 см в наибольшем размере
IV	Крупные диссеминаты более 2 см в наибольшем размере

Таблица 2  
Зависимость продолжительности жизни больных от стадии карциноматоза [13]

Стадия карциноматоза	Медиана выживаемости (мес)			
	Рак желудка	Колоректальный рак	Рак поджелудочной железы	Общая
I	7,9	12,5	3,1	9,8
II	6,2	8,3	3,1	6,8
III	5,8	4,4	2,3	5,6
IV	1,9	2,7	2,3	3,7

Традиционная и хорошо зарекомендовавшая себя при лечении больных со злокачественными опухолями ряда внутренних органов системная химиотерапия (ХТ) не влияет на течение КБП, несмотря на достижение удовлетворительной концентрации цитостатика в брюшной полости. Теоретически местно-региональная ХТ имеет преимущество перед системной ХТ в достижении высокой внутрибрюшной концентрации препарата, так как при этом уровень цитостатика в системной циркуляции остается низким, что минимизирует общую токсичность. Внутрибрюшная ХТ (ВБХТ) позволяет получить значительный цитостатический эффект по отношению к микроскопическим опухолевым агрегатам, расположенным в брюшной полости и полости таза, поскольку «брюшинно-плазматический барьер» дает возможность провести высокодозовую терапию [14]. Цитостатики с высокой молекулярной массой, такие, как митомидин, задерживаются в брюшной полости длительное время, что свидетельствует о том, что экспозиция перитонеальной поверхности брюшины к активным молекулам препарата может быть значительно увеличена за счет внутрибрюшного, а не внутривенного введения препаратов [15].

В то же время даже после макроскопически полной резекции опухоли рассчитывать на успех весь-

ма проблематично, так как опухолевые клетки, попавшие в брюшную полость во время оперативного вмешательства, вызывают рецидив почти у всех больных [16]. Следует также учитывать, что внутрибрюшной путь введения противоопухолевых химиопрепаратов не может гарантировать адекватное проникновение лекарственного средства в большие по размерам опухоли, что свидетельствует о значении циторедуктивной операции (ЦО), то есть о полном удалении первичной опухоли и метастатических узлов как о главном предшественнике ВБХТ. Однако это комбинированное воздействие не привело к существенному улучшению клинических результатов лечения больных с КБП [17, 18].

Для повышения эффективности ВБХТ в качестве компонентов комбинированного лечения в сочетании с ЦО несомненный интерес представляет положительное влияние тепла на цитостатическую активность противоопухолевых препаратов [19, 20]. Научные основы применения гипертермии (ГТ) с целью воздействия на злокачественные опухоли многофакторны. Убедительно доказано, что ГТ оказывает прямой цитотоксический эффект на клетки, вызывая нарушения репарации ДНК, денатурацию белков, индукцию белков теплового шока, которые могут служить рецепторами для природных клеток-киллеров, индукцию апоптоза и торможение ангиогенеза [21, 22]. Цитотоксический эффект ГТ зависит не только от температуры, но и от продолжительности нагрева и от взаимодействия с другими противоопухолевыми агентами. Комбинация ГТ с ХТ основана на синергизме действия тепла и ряда противоопухолевых препаратов — митомидина, цисплатина, ифосфамида, мелфалана, митоксантрона, блеомицина, доксорубина. Повышение проницаемости клеточной мембраны при повышенной температуре может улучшать усвоение препарата опухолевой тканью. Изменение фармакокинетики этих препаратов может также происходить при изменении активного транспорта препаратов и клеточного метаболизма. Этот синергизм наблюдается уже при температуре 39–41 °С. Примечательно, что ГТ может также снижать системную токсичность ряда препаратов (доксорубина, циклофосфамида) при повышении их алкилирования и/или экскреции.

Комбинацию ГТ с ВБХТ впервые применили J.S. Spratt и соавторы [23] при лечении больного с псевдомиксомой брюшной полости. Непосредственно после максимально полного хирургического удаления опухоли брюшную полость больного перфузировали 1,5 л 5% раствора Рингера, содержащего тиофосфамид и нагретого с помощью специально сконструированной системы до температуры 42 °С, которую поддерживали в течение 1 ч. После этого больному на протяжении 5 дней вводили метотрексат, через 8 дней процедуру повторяли. Осложнений или побочных эффектов не отмечено.

После этого начались интенсивные исследования, посвященные созданию метода внутрибрюшной хи-

миогипертермической перфузии (ВБХГП) для лечения больных с КБП, результаты которых будут представлены далее в соответствующих разделах. Вместе с тем, несмотря на несомненное улучшение результатов лечения больных с КБП с применением ВБХГП, проблема эффективного лечения больных этой категории продолжала волновать онкологов, побуждая к поиску новых подходов к ее разрешению.

Одним из них явилась идея о сочетании ЦО, которая включает удаление первичной опухоли и выполнение перитонэктомии, состоящей из удаления париетальной и/или висцеральной брюшины с отсевами опухоли или опухолевыми узлами, с ВБХГП. Методики ЦО и перитонэктомии были разработаны и внедрены в клинику Р. Sugarbaker [24]. Перитонэктомия включает 6 циторедуктивных процедур: удаление большого сальника и спленэктомия; левая верхнеквадрантная перитонэктомия (брюшина диафрагмы); правая верхнеквадрантная перитонэктомия (брюшина диафрагмы); удаление малого сальника, холецистэктомия и удаление сальниковой сумки; удаление брюшины таза ( $\pm$  резекция ободочной сигмовидной кишки, гистерэктомия); антрумэктомия. Были также разработаны критерии, определяемые как до, так и во время оперативного вмешательства, ограничивающие или отменяющие применение столь агрессивной методики, каковой является ЦО с перитонэктомией [15]. Критерии, которые определяют до операции: высокий риск операции за счет сопутствующей патологии, влияющей на выживаемость больного в послеоперационный период; метастазы в печени или клинические данные о наличии отдаленных метастазов (кости, головной мозг, легкие и т.д.). Критерии, которые определяют после ревизии брюшной полости: невозможность удалить первичную опухоль; восстановить функцию пищеварительного тракта вследствие выраженной диссеминации опухоли.

### РАК ЖЕЛУДКА

Серьезной проблемой для врача после хирургического вмешательства по поводу рака желудка (РЖ) является КБП. Диссеминация по брюшине представляет собой наиболее частую причину рецидива заболевания (более чем в 50% случаев) и развивается в 45–70% случаев при раке диффузного и в 10–30% — интестинального типа [1]. Это обусловлено прежде всего тем, что инвазия серозной оболочки отмечается в 48% случаев всех опухолей желудка [9]. Применение ВБХГП в комплексной терапии больных онкологического профиля началось с лечения больных РЖ с диагностированным КБП.

S. Koga и соавторы [25] применили ВБХГП с раствором митомицина для профилактики развития КБП после удаления опухоли желудка. Процедура была применена у 59 больных РЖ с макроскопически видимой инвазией серозной оболочки, но без видимой диссеминации по брюшине. После хирургического вмешательства, перед зашиванием брюшной стенки,

в брюшной полости устанавливали силиконовые катетеры для инфузии нагретого изотонического раствора, который содержал 8–10 мг/л митомицина. Инфузию проводили со скоростью 100–200 мл/мин в течение 50–60 мин (общий объем перфузата — 8–12 л, общая доза митомицина — 64–100 мг). Температура перфузата на входе была 44–45 °С и на выходе 40–42 °С. Максимальная температура в пищеводе (25 см дистальнее ротовой полости) была 37,6 °С. Авторы не отметили развития каких-либо серьезных осложнений. Частота несостоятельности анастомозов и возникновения спаечной кишечной непроходимости была практически одинакова в группе больных после ВБХГП и в группе пациентов после только хирургического лечения. В группе ВБХГП 3-летняя выживаемость составила 83%, в группе хирургического лечения — 67,3%.

S. Fujimoto и соавторы [26], несколько модифицировав метод, установили его безопасность и перспективность для лечения больных РЖ. Сразу после резекции опухоли выполняли 2–3-часовую процедуру ВБХГП на фоне общей гипотермической анестезии. Перфузат, содержащий 10 или 20 мг/л митомицина, нагревали на входе до температуры 46,6–46,9 °С. Больные с рецидивом РЖ и наличием диссеминации по брюшине прожили после процедуры в среднем 12,8 мес, тогда как лица после только хирургического лечения — 3 мес. Учитывая, что перитонеальная проницаемость для митомицина значительно ниже гепаторенального клиренса, препарат, введенный в брюшную полость, остается в ней в значительно более высокой концентрации, чем в циркулирующей крови [27]. Применение метода ВБХГП при лечении больных с КБП при рецидиве РЖ позволило достичь 1- и 2-летней выживаемости у 68,6 и 28,3% больных соответственно, тогда как в группе больных, получивших хирургическое лечение и митомицин, но без ВБХГП, 1-летняя выживаемость достигнута только у 7,1% пациентов [28].

T. Fujimura и соавторы [29] применили ВБХГП для лечения 31 больного РЖ с диссеминацией по брюшине. Авторы использовали цисплатин и митомицин, а также новый аппарат для перфузии, который позволял осуществлять ток жидкости, ее нагрев и контроль температуры. Для оценки эффекта процедуры и удаления остаточной опухолевой ткани или рецидива опухоли 12 больным выполнили операции типа «second-look». Полная регрессия достигнута у 4 из этих больных, частичная — у 1, отсутствие изменений отмечено у 3, прогрессирование процесса — у 4. В целом реакция опухоли наблюдалась у 41% больных, из которых 50% пережили 2-летний рубеж.

S. Fujimoto и соавторы [30] представили данные о лечении больных с запущенным РЖ и наличием КБП с применением ВБХГП: 1-, 2- и 3-летняя выживаемость больных, леченных с применением ГТ, составила 81,9, 52,1 и 26,1% соответственно, тогда

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

как у больных без использования ГТ эти показатели составили 40,3, 11,8 и 0% соответственно. Подобные результаты получили F.N. Gilly и соавторы [31] при лечении больных с далеко зашедшим раком органов брюшной полости, в первую очередь РЖ, и наличием гистологически подтвержденного КБП. Авторы установили, что 1-летняя выживаемость достигнута у 54,2% больных и пришли к выводу о том, что ВБХГП безопасна и является реальным средством лечения больных с КБП при запущенном раке органов брюшной полости с диссеминацией.

R. Namazoe и соавторы [32] обнаружили, что применение ВБХГП у больных РЖ с выраженной инвазией в серозную оболочку, но без перитонеальных метастазов позволяет достичь 5-летней выживаемости у 64,2% больных. В группе пациентов, которые не получали ВБХГП, этот показатель составил 52,5%. Авторы сделали вывод, что ВБХГП эффективна для профилактики развития КБП у больных РЖ с инвазией в серозную оболочку.

Y. Uonemura и соавторы [33] представили обобщающие результаты лечения 139 больных РЖ (T2–4), которым выполняли: в первой группе (48 пациентов) — расширенную гастрэктомию в сочетании с ВБХГП, заключающуюся в перфузии брюшной полости 6–8 л изотонического раствора, нагретого до 42–43 °С и содержащего 30 мг митомидина и 300 мг цисплатина, с помощью специального аппарата; во второй (44 пациента) — оперативное вмешательство с последующей внутрибрюшной ХТ; в третьей (47 пациентов) — только оперативное лечение. Летальность в группах составила 4, 0 и 4%, общая 5-летняя выживаемость — 61, 48 и 42% соответственно. По данным проведенного анализа авторы заключили, что ВБХГП является эффективным средством профилактики рецидива после радикального оперативного вмешательства по поводу РЖ и ее следует применять при лечении больных с опухолями, инфильтрирующими серозную оболочку и метастазирующими в регионарные лимфатические узлы.

Предложение применять ВБХГП в качестве средства профилактики развития диссеминации по брюшине и рецидивов у больных РЖ было высказано несколько ранее [34]. Авторы при этом опирались на хорошо известные данные о том, что большинство больных с местно-распространенным РЖ с поражением серозной оболочки умирают от развития КБП даже после выполнения радикальной гастрэктоми. Это объясняется тем, что при выполнении операции в брюшную полость проникают свободные опухолевые клетки, которые, отрываясь от серозной оболочки, дают начало карциноматозу. Применение ВБХГП сразу после хирургической операции у 71 больного РЖ с макроскопически определяемой инвазией серозной оболочки позволило достичь 2-, 4- и 8-летней выживаемости у 88, 76 и 62% больных соответственно. В то же время эти показатели для больных, которым после операции не проводили ВБХГП, были равны 77, 58 и 49% соответственно.

Эффективность применения ВБХГП, выполненной сразу после оперативного вмешательства, для лечения больных с КБП подтверждена рядом исследователей [35–37]. В. Mansvelt и соавторы [35] достигли 2-летней выживаемости у 42% больных, у которых были удалены метастатические узлы (более 3 мм) в брюшной полости и выполнена ВБХГП с митомидином (температура раствора 45 °С). А.С. Beaujard и соавторы [3] представили результаты II фазы клинических испытаний метода ВБХГП в сочетании с митомидином при лечении 83 больных с опухолями органов пищеварительного тракта, в основном РЖ (42 пациента) и колоректальным раком (27 пациентов), с наличием диссеминации по брюшине. Летальность составила 3,6%, осложнения отмечены у 9,6% больных. Медиана выживаемости для всех больных с резектабельными опухолями и карциноматозом I и II стадии составила 16 мес, тогда как для больных с карциноматозом III и IV стадий — 6 мес. Для больных с операбельным РЖ и карциноматозом I и II стадии 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составила 80, 61 и 41% соответственно, тогда как годичный рубеж пережили лишь 10% больных с карциноматозом III и IV стадий.

J.-Y. Kim и H.-S. Vas [36] сообщили о применении ВБХГП при лечении 52 больных РЖ с инвазией серозной оболочки. После удаления опухоли больным проводили 2-часовую перфузию 1,5% диализатом, содержащим митомидин и имеющим температуру 44 °С. Общая 5-летняя выживаемость больных, леченных с помощью вышеуказанного метода, составила 32,7%, а пациентов, которые не получали ВБХГП, — 27,1%. При исключении пациентов с IV стадией заболевания этот показатель составил 58,6 и 44,4% соответственно. Установлено также, что наиболее значительное влияние на выживаемость больных оказывали такие факторы, как глубина опухолевой инвазии и наличие метастазов в лимфатических узлах.

Стремление повысить эффективность метода, а также расширить показания к его применению привело исследователей к идее совмещения метода ВБХГП и процедуры перитонэктомии, которая постепенно находит свое место в лечении больных с КБП. В настоящее время несколько групп исследователей в США, Японии и Франции занимаются совершенствованием метода, оптимизацией его применения, поиском путей снижения частоты и выраженности ряда побочных эффектов и повышением противоопухолевой эффективности.

Y. Uonemura и соавторы [37] проводили перитонэктомию непосредственно перед ВБХГП при лечении 15 больных РЖ. Сразу после оперативного вмешательства брюшную полость пациента перфузировали в течение 1 ч изотоническим раствором, нагретым до 42–43 °С и содержащим цисплатин, митомидин и этопозид. Авторы не отметили повышения частоты послеоперационной летальности и наблюдали явное улучшение показателей выживаемости больных после столь сложного лечения.

О. Glehen и соавторы [38] представили результаты I–II фазы клинического испытания метода перитонэктомии в сочетании с ВБХГП при лечении 22 больных с КБП. У большинства пациентов, из которых у 14 был рак толстой или прямой кишки, диагностирована далеко зашедшая стадия карциноматоза брюшины. У всех больных удалена первичная опухоль с перитонэктомией по методу Р. Sugarbaker [24] и проведена ВБХГП с митомицином и цисплатином. Перфузию осуществляли с помощью аппарата, обеспечивающего «замкнутый стерильный контур» с температурой на входе от 46 до 48 °С. У 18 больных наблюдали снижение стадии карциноматоза брюшины, осложнения отмечены у 7 из 22 больных. Авторы сделали вывод, что резекция брюшины с карциноматозными узлами в сочетании с ВБХГП, проведенной непосредственно после перитонэктомии, является агрессивным методом лечения. Вместе с тем, несмотря на высокую частоту осложнений, такое сочетание является эффективным в лечении больных с КБП.

Продолжив и расширив эти исследования, О. Glehen и соавторы [39] представили результаты II фазы клинических испытаний, которые четко продемонстрировали эффективность комбинации ЦО с ВБХГП при лечении 56 больных с КБП вследствие колоректального рака (КРР), рака яичника (РЯ), РЖ, мезотелиомы и псевдомиксомы брюшной полости. Макроскопически определяемая полная резекция была выполнена в 27 случаях, летальность составила 1,8%, осложнения отмечены у 28,6% больных. У 79% больных с полной резекцией и у 44,7% — с частичной достигнута 2-летняя выживаемость. Авторы рекомендуют проводить тщательный отбор больных с целью уменьшения количества возможных осложнений, которые возникают при этом методе лечения.

### КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

То обстоятельство, что распространение опухолевых клеток по брюшине является главной причиной неудач хирургического вмешательства, приводящее к смерти пациентов со злокачественными опухолями органов брюшной полости и малого таза, явилось основным аргументом в пользу применения ВБХГП при лечении больных с опухолями кишечника. Об использовании внутритазовой (ВТ)ХГП для профилактики развития местного рецидива после радикальной резекции при раке прямой кишки (РПК) (стадия С по Duke) сообщили М. Takahashi и соавторы [40]. После экстирпации или резекции прямой кишки с расширенной лимфаденэктомией полость малого таза была перфузирована в течение 90 мин изотоническим раствором, нагретым до 45 °С и содержащим 40 мг/л митомицина. Местный рецидив возник у 11,1% больных в группе с ВТХГП и у 37,1% пациентов, лечившихся только с помощью хирургического метода. Несмотря на то, что по частоте развития метастазов в печени или легких две группы не

различались, авторы предлагают применять ВТХГП для предупреждения местного рецидивирования после оперативного вмешательства по поводу местного-распространенного РПК.

Анализ осложнений и их причин при применении ВБХГП у 60 больных раком толстого кишечника с наличием диссеминации по брюшине был проведен Р. Jасquet и соавторами [41]. Больным сразу после операции проводили ВБХГП с митомицином, которую дополняли внутривнутрибрюшным введением флуороурацила в ранний послеоперационный период. У 21 больного были отмечены такие осложнения: несостоятельность анастомоза, перфорация кишки, панкреатит. Осложнения ассоциировались главным образом с тремя прогностическими факторами: мужской пол, высокая внутрибрюшная температура во время процедуры и продолжительное хирургическое вмешательство. Летальность, составившая 5%, была обусловлена в основном возрастом больных и внутрибрюшной температурой.

Об эффективности применения ВБХГП для лечения больных с КБП при КРР сообщили S. Schneebaum и соавторы [42]. У больных, у которых предыдущая системная ХТ была безуспешна, брюшную полость перфузировали нагретым солевым раствором в течение 1 ч. После того как температура в брюшной полости составила 41 °С, в нее вводили 45–60 мг митомицина. Несостоятельность анастомозов, которые были наложены большинству больных, после перфузии не отмечена. Продолжительность ремиссии составила 6 мес.

В. W. Loggie и соавторы [43] представили результаты лечения 84 больных с КБП, у 38 из которых диагностированы опухоли толстого кишечника. После удаления первичной опухоли больным в течение 2 ч проводили ВБХГП (температура перфузата, содержащего митомицин, 40,5 °С). Летальность составила 6%, медиана выживаемости для всех больных — 14,3 мес, для больных с КБП, обусловленным опухолями КРР и РЖ, — 14,6 и 10,1 мес соответственно. Отмечены значительные различия в медиане выживаемости больных без асцита и с его наличием: 27,7 и 7,6 мес соответственно. Полученные данные позволили авторам заключить, что ЦО с ВБХГП безопасна и эффективна при лечении больных с КБП гастроинтестинального происхождения.

Расширяя возможности применения ВБХГП, А. J. Witkamp и соавторы [44] при лечении 29 больных с КБП, обусловленным КРР, применили перитонэктомию в сочетании с ВБХГП. Летальность составила 3%, осложнения, связанные с хирургическим вмешательством, отмечены у 38% больных. 2- и 3-летняя выживаемость больных составила 45 и 23% соответственно. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что при лечении больных с диссеминацией по брюшине при КРР комбинация перитонэктомии с ВБХГП более эффективна, чем обычная паллиативная операция с последующей системной ХТ.

В серии исследований, выполненных в рамках II фазы клинических испытаний, получены следующие обобщающие результаты проведения ЦО и ВБХГП: у больных с опухолями аппендикса при наличии перитонеальной диссеминации продолжительная выживаемость достигнута в 85% случаев; 5-летняя выживаемость отмечена у 50% больных с опухолями толстого кишечника [15].

### РАК ЯИЧНИКА

Имеется несколько исследований, посвященных применению ВБХГП в сочетании с митомицином и цисплатином для лечения больных с рецидивным РЯ, резистентным к химиопрепаратам [45]. У 50% больных удалось достичь выживаемости, равной 4–6 мес. О необходимости более детального изучения метода как перспективного для лечения больных РЯ с КБП сообщено в работе Н. van der Vange и соавторов [46]. E.D. Nager и соавторы [47] при применении ВБХГП у 36 больных с химиорезистентными диссеминированными формами РЯ получили медиану выживаемости 19 мес (от момента первой перфузии) и 49 мес (от момента установления диагноза). У 65% больных достигнута 1-летняя выживаемость, у 16% — 5-летняя. Авторы заключили, что данный метод доступен, безопасен, ассоциируется с повышением показателей выживаемости и качества жизни больных и может использоваться в качестве терапии 2-й линии у пациентов с III и IV стадией заболевания. К аналогичным выводам пришли M. Deraco и соавторы [48], которые выполняли ЦО с последующей ВБХГП у 27 больных с распространенным и рецидивирующим РЯ. Применение комплексного лечения позволило достичь 2-летней выживаемости у 55% больных. При этом медиана выживаемости при применении только ХТ 2-й линии составила 8,8–15 мес. Проявления системной токсичности II–III степени (ВОЗ) наблюдались у 11% больных, летальность составила 4%.

C. Zanoni и соавторы [49] применили ВБХГП (температура перфузата 42–43 °С, продолжительность перфузии — 1 ч) сразу после максимально возможного полного удаления первичной опухоли, в частности РЯ. У 50% больных отмечена полная регрессия опухолевых узлов, годовая выживаемость составила 68%, медиана выживаемости — 20 мес. Авторы установили, что наибольшее влияние на конечный результат лечения оказывает так называемая остаточная опухоль. Иными словами, чем полнее удалены первичная опухоль и видимые метастатические узлы (диссеминаты), тем выше показатель выживаемости.

К сожалению, имеются лишь единичные публикации, в которых описывается применение ВБХГП для лечения больных РЯ. В то же время в работах, касающихся использования ВБХГП для лечения больных с гастроинтестинальным раком, приводятся сведения о том, что при использовании этого метода достигнуты определенные положительные результаты при лечении больных РЯ, осложненным КБП.

### МЕЗОТЕЛИОМА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

О применении ВБХГП для лечения 10 больных с мезотелиомой брюшной полости (МБП) сообщили G.Y. Ma и соавторы [50]. После удаления опухоли больным проводили 90-минутную ВБХГП с цисплатином, температура в брюшной полости составляла 40,5–41,5 °С. Фармакокинетические исследования продемонстрировали четкое преимущество такого способа ХТ. Летальных исходов, связанных с процедурой, не отмечено. При наблюдении за пациентами в течение 10 мес не было обнаружено признаков рецидива заболевания. E. de Bree и соавторы [51] успешно применили ВБХГП для лечения больной с диффузной злокачественной МБП, которой после выполнения ЦО провели ВБХГП с цисплатином и затем системную комбинированную ХТ. Пациентка чувствовала себя хорошо, рецидив заболевания не отмечен в течение 28 мес.

### МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ

Несмотря на то, что в нашей работе анализируются исследования, посвященные лечению больных с КБП, представляется весьма целесообразным упомянуть о попытках применения химиогипертермической перфузии (ХГП) для лечения больных со злокачественными опухолями плевры или метастатическим поражением плевральной полости. Впервые внутриплевральную ХГП (ВПХГП) для лечения больных с вышеуказанной патологией начали применять P.Y. Saury и соавторы [52], которым у 60% пациентов после плеврэктомии с последующей ВПХГП удалось достичь выживаемости более 15 мес. Y. Matsuzaki и соавторы [53] применили ВПХГП для лечения больных с диссеминацией опухолевых клеток по плевральной полости, обусловленной раком легкого. Плевральную полость перфузировали в течение 2 ч изотоническим раствором, содержащим цисплатин, при температуре 43 °С. У части больных было выполнено хирургическое удаление первичной опухоли. Медиана выживаемости больных, получавших ВПХГП, составила 20 мес, тогда как этот показатель для больных, не лечившихся с применением ВПХГП, — 6 мес. Авторы пришли к выводу, что ВПХГП представляет собой эффективный метод адьювантной терапии больных с диссеминацией плевры, у которых удалены первичные опухоли. A. Yellin и соавторы [54], применив ВПХГП у 26 больных с карциноматозом плевры, установили, что данная процедура позволяет достичь 1-, 2- и 3-летней выживаемости у 72, 65 и 44% больных соответственно. О целесообразности применения ЦО с последующей ВПХГП в лечении больных с мезотелиомой плевры и злокачественной тимомой с диссеминацией плевры свидетельствуют также результаты исследований Y. Refaely и соавторов [55] и E. de Bree и соавторов [56].

### ВЫВОДЫ

Приведенные данные убедительно свидетельствуют об эффективности применения ВБХГП для

лечения больных с КБП. Особый интерес представляет сочетание ВБХГП с ЦО. Вместе с тем, этот агрессивный метод лечения нуждается в оптимизации с целью расширения показаний, повышения противоопухолевого эффекта и снижения частоты осложнений. При этом важно учитывать критерии отбора больных для проведения ВБХГП: возраст не старше 65 лет; наличие в качестве первичной опухоли аденокарциномы органов брюшной полости, псевдомиксомы, мезотелиомы брюшной полости; гистологически или цитологически подтвержденное наличие КБП; синхронный или метасинхронный КБП; отсутствие экстраабдоминальных метастазов; удовлетворительная функция сердца, легких, почек; нормальные показатели периферической крови; согласие больного на проведение процедуры. Предложены также критерии, которые исключают проведение ВБХГП: нерезектабельная первичная опухоль; сердечная, легочная или почечная недостаточность; заболевания центральной нервной системы (сосудистые или неопластические); наличие метастазов в других органах.

При всех видах опухолей раннее агрессивное воздействие при минимальной выраженности КБП позволяет добиться наиболее существенного терапевтического результата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Deraco M, Santoro N, Carraro O, *et al.* Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. *Tumori* 1999; **85**: 1–5.
2. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, *et al.* Peritoneal carcinomatosis in non-gynecologic malignancies. *Cancer* 1989; **63**: 364–7.
3. Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, *et al.* Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000; **88**: 2512–9.
4. Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem. Mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 1994; **81**: 7–19.
5. Koga S, Kaibare N, Litsuka Y, *et al.* Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells in gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984; **108**: 236–8.
6. Baba H, Korenaga D, Haraguchi M, *et al.* Width of serosal invasion and prognosis in advanced human gastric cancer with special reference to the mode of tumor invasion. *Cancer* 1989; **64**: 2482–6.
7. Zeng Z, Cohen A, Hajdu S, *et al.* Serosal cytological study to determine free mesothelial penetration of intraperitoneal colon cancer. *Cancer* 1992; **70**: 737–40.
8. Hansen E, Wolff N, Knuechel R, *et al.* Tumor cells in blood shed from the surgical field. *Arch Surg Oncol* 1995; **130**: 387–93.
9. Iitsuka Y, Kaneshima S, Tanioda O, *et al.* Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. *Cancer* 1979; **44**: 1476–80.
10. Savalgi RS. Mechanism of abdominal wall recurrence following laparoscopic resection of colonic cancers. *Sem Lap Surg* 1995; **2**: 158.
11. van den Tol MP, Haverlag R, van Rossen ME, *et al.* Glove powder promotes adhesion formation and facilitates tumour cell adhesion and growth. *Br J Surg* 2001; **88**: 1258–63.
12. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, *et al.* Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intraoperative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepato-Gastroenterology* 1994; **41**: 124–9.
13. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, *et al.* Peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000; **88**: 360–5.
14. Jacquet P, Vidal-Jove J, Zhu BW, Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis from intraabdominal malignancy: natural history and new prospects for management. *Acta Belg Chir* 1994; **94**: 191–7.
15. Sugarbaker PH. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn J Clin Oncol* 2001; **31**: 573–83.
16. Elias D. La chirurgie de reduction tumorale: mythe ou realite? *J Chir* 1992; **129**: 479–83.
17. Speyer JL, Collins JM, Dedrick RL, *et al.* Phase I and pharmacological studies of 5-fluorouracil administered intraperitoneally. *Cancer Res* 1980; **40**: 567–72.
18. Markman B, Reichman B, Hakes T, *et al.* Intraperitoneal chemotherapy as treatment for ovarian carcinoma and gastrointestinal malignancies: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *JAMA* 1989; **16**: 65–7.
19. Жаврид ЭА, Осинский СП, Фрадкин СЗ. Гипертермия и гипергликемия в онкологии. Киев: Наук думка, 1987: 278 с.
20. Dahl O. Mechanisms of thermal enhancement of chemotherapeutic cytotoxicity. In: Urano M, Douple E (eds) *Hyperthermia and Oncology*. Utrecht 1994; **4**: 9–28.
21. Dahl O, Dalene R, Schem BC, Mella O. Status of clinical hyperthermia. *Acta Oncol* 1999; **38**: 863–73.
22. Fulk MH, Issels RD. Invited Review: Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; **17**: 1–19.
23. Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, *et al.* Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; **40**: 256–60.
24. Sugarbaker P. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; **221**: 29–42.
25. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, *et al.* Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 1988; **61**: 232–7.
26. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, *et al.* Clinical trial with surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for peritoneal recurrence of gastrointestinal cancer. *Cancer* 1989; **64**: 154–60.
27. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, *et al.* Pharmacokinetic analysis of mitomycin C for intraperitoneal hyperthermic perfusion in patients with far-advanced or recurrent gastric cancer. *Reg Cancer Treat* 1989; **2**: 198–202.
28. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, *et al.* Clinical outcome of combined therapy of intraoperative hyperthermochemotherapy and surgery for patients with peritoneal recurrence from gastric cancer. *Reg Cancer Treat* 1990; **3**: 181–4.
29. Fujimura T, Yonemura Y, Fushifa S, *et al.* Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation. *Cancer* 1990; **65**: 65–71.
30. Fujimoto S, Takahashi M, Okui K. A prospective study on combined treatment of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy and surgery for patients with refractory gastric cancer. In: *Mitomycin C in Cancer Chemotherapy Today*. Excerpta Medica: Tokyo, 1990; 105–18.
31. Gilly FN, Sayag AC, Carry PY, *et al.* Intraperitoneal chemohyperthermia (with mitomycin C) for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Exp Oncology* 1995; **17**: 297–302.
32. Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994; **73**: 2048–52.
33. Yonemura Y, de Areixabata X, Fujimura T, *et al.* Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepato-Gastroenterology* 2001; **48**: 1776–82.
34. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, *et al.* Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; **85**: 529–34.
35. Mansvelt B, Bertrand C, Nockerman P, *et al.* Study of the toxicity and results of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy



in 28 patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Chirurgie* 1997; **51**: 60–7.

36. **Kim J-Y, Bac H-S.** A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP). *Gastric cancer* 2001; **4**: 27–33.

37. **Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, et al.** Peritonectomy as a treatment modality for patients with peritoneal dissemination from gastric cancer. In: Nakajima T, Yamaguchi T, eds. *Multimodality therapy for gastric cancer*. Tokyo: Springer Verlag, 1999: 71–80.

38. **Glehen O, Peyrat A, Beaujard AC, et al.** Abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis treated by peritonectomy procedure and intraperitoneal chemohyperthermia. *Exp Oncology* 2000; **22**: 59–63.

39. **Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, et al.** Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 799–806.

40. **Takahashi M, Fujimoto S, Kobayashi K, et al.** Clinical outcome of intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy for patients with Dukes' C rectal cancer. *Int J Hyperthermia* 1994; **10**: 749–54.

41. **Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, et al.** Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 1996; **77**: 2622–9.

42. **Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A, et al.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 1996; **3**: 44–50.

43. **Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, et al.** Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000; **66**: 561–8.

44. **Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al.** Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; **37**: 979–84.

45. **Salle B, Gilly FN, Carry PY, et al.** Intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *J Gynec Obstet Biol Reprod* 1993; **22**: 369–71.

46. **van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FAN, et al.** Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000; **26**: 663–8.

47. **Hager ED, Dziambor H, Hohmann D, et al.** Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; **11** (Suppl 1): 57–63.

48. **Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, et al.** Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2001; **87**: 120–6.

49. **Zanon C, Clara R, Bortolini M, et al.** Chemohyperthermia for advanced abdominal malignancies: a new procedure with closed abdomen and previously performed anastomosis. *Int J Hyperthermia* 2001; **17**: 456–64.

50. **Ma GY, Bartlett DL, Reed E, et al.** Continuous hyperthermic peritoneal perfusion with cisplatin for the treatment of peritoneal mesothelioma. *Cancer J Sci Am* 1997; **3**: 174–9.

51. **de Bree E, Christodoulakis M, Tsiftsis D.** Malignant peritoneal mesothelioma treated by continuous hyperthermic peritoneal perfusion chemotherapy. *Ann Oncol* 2000; **11**: 753–6.

52. **Carry PY, Brachet A, Gilly FN, et al.** A new device for treatment of pleural malignancies: intrapleural chemohyperthermia preliminary report. *Oncology* 1993; **50**: 348–52.

53. **Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M, et al.** Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. *Ann Thoracic Surgery* 1995; **59**: 127–31.

54. **Yellin A, Simansky DA, Paley M, Rafaely Y.** Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. *Cancer* 2001; **92**: 2197–203.

55. **Refaely Y, Simansky DA, Paley M, et al.** Resection and perfusion thermochemotherapy: a new approach for the treatment of thymic malignancies with pleural spread. *Ann Thorac Surg* 2001; **72**: 366–70.

56. **de Bree E, van Ruth S, Baas P, et al.** Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002; **121**: 480–7.

### INTRAPERITONEAL HEMOHYPERTHERMIC PERFUSION COMBINED WITH CYTOREDUCTIVE SURGERY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS

*D.S. Osinsky, O. Glehen, A. Beaujard, V.A. Chorny, S.P. Osinsky, F.-N. Gilly*

**Summary.** *Peritoneal carcinomatosis (PC) from gastrointestinal and ovarian malignancies has a very poor prognosis. Despite the improvements of chemotherapy and surgical technique, treatment results of peritoneal dissemination still remain pessimistic. Taking into account the efficacy of hyperthermia using in the combined treatment of several malignant tumors, intraperitoneal chemohyperthermic perfusion (IPCHP) was introduced into clinical application. Cytoreductive surgery (CS) combined with IPCHP was proposed to prevent and to treat peritoneal metastases. In 1995, peritonectomy procedure (PP) was described as a new possible aggressive surgical approach to PC. At present, the number of randomized trials are performed to test the efficacy of combined treatment and to create the indication for it's optimal clinical application. The obtained results may be summarized as follows: CS combined with immediate IPCHP is an aggressive treatment. Despite a high morbidity, this combination appears to be an effective therapy in PC. IPCHP with CS is a safe and feasible treatment with acceptable side effects. IPCHP treatment combined with CS provides an effective and practical method of treatment of peritoneal dissemination. Larger phase III studies are now needed to demonstrate its efficacy on long-term survival.*

**Key Words:** peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal chemohyperthermic perfusion, cytoreductive surgery, peritonectomy procedure.

**Адрес для переписки:**

Осинский Д.С.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Институт онкологии АМН Украины,  
отделение абдоминальной онкологии