

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи»,
Санкт-Петербург

ИЗОЛИРОВАННАЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ХИМИО- ПЕРФУЗИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

В.В. Егоренков

HYPERTHERMIC ISOLATED PERFUSION IN THE TREATMENT OF TUMORS OF VARIOUS LOCALISATIONS

В.В. Егоренков

*к.м.н., заведующий отделением опухолей костей, кожи,
мягких тканей и молочной железы СПб ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о).
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68А, лит. А.
E-mail: v.egorenkov@inbox.ru*

V.V. Egorenkov

*cand. of med. sci., Head, Department of endovascular methods of diagnosis
and treatment, St. Petersburg clinical and scientific oncological center.
68A, lit. A. Leningradskaya Str., Pesochny, St. Petersburg, 197758.
E-mail: v.egorenkov@inbox.ru*

Изолированная регионарная перфузия – это хирургический метод противоопухолевого воздействия, позволяющий провести химиотерапию высокими системно переносимыми дозами цитостатических препаратов. Наибольшее применение метод получил при опухолевых поражениях конечностей, печени, легких и брюшной полости. Результаты лечения больных местно распространенными и диссеминированными формами опухолей определяют необходимость поиска методов, способных улучшить показатели выживаемости. Комбинацию хирургического метода с последующей интраперитонеальной гипертермической химиоперфузией можно рассматривать как одно из направлений лечения. Необходимо осуществлять поиск новых препаратов, обладающих более выраженным контактным противоопухолевым действием. В каждом клиническом случае планирование лечения должно быть индивидуальным.

Ключевые слова: *изолированная химиоперфузия конечностей, изолированная химиоперфузия печени, изолированная химиоперфузия легких, интраперитонеальная гипертермическая химиоперфузия.*

The isolated regional perfusion is the surgical method of treatment allowing to deliver higher doses of chemotherapeutic agents locally without systemic side effects. This method is usually used to deliver therapy to the limbs, liver, lungs or abdominal extra organic tumors. The unsatisfactory results of treatment of locally advanced and disseminated tumors define the necessity to increase overall and tumor free survival. One of the ways to improve the results is the addition of hyperthermic perfusion to surgical excision of abdominal tumors. We think that newer drugs with more anti tumor activity on local contact and treatment individualization are probably the main directions.

Key words: *Isolated limb perfusion, isolated hepatic perfusion, isolated lung perfusion, intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion.*

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ В ОНКОЛОГИИ: ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Изолированная регионарная перфузия (ИРП) – это хирургический метод противоопухолевого воздействия, позволяющий провести химиотерапию высокими системно переносимыми дозами цитостатических препаратов в

изолированном от общего кровотока анатомическом регионе (лёгкие, печень, конечности и т.д.), избегая токсического воздействия применяемых агентов на остальной организм.

Первые данные о внутриартериальной химиотерапии появились в 1950 г. С. Клопп продемонстрировал технику процедуры на экспериментальных животных, доказав значительный регресс перевиваемых опухолей. С появлением новых методик и аппаратуры для искусственного кровообращения последующие годы ознаменовались развитием метода внутриартериальной химиотерапии при опухолях различных локализаций – брюшной полости, прямой кишки, шейки и тела матки, кожи [7]. Впервые изолированная регионарная перфузия была выполнена O.J. Creech и соавт. в 1958 г. больному с транзитным метастазом меланомы нижней конечности, при этом был получен полный объективный ответ с продолжительностью жизни в 16 лет. Такие результаты делали метод ИРП всё популярнее и в настоящее время привели к всеобщему признанию как высокоэффективного метода лечения. Стандартом регионарной (изолированной) химиотерапии стал препарат мелфалан (изомер сарколизина), сочетающий высокую эффективность с низкой местной токсичностью [15]. Мелфалан имеет высокую молекулярную проницаемость и при незначительном увеличении его дозы может создаваться концентрация химиопрепарата в клетках опухоли, близкой к запрещающей, приводя к активной гибели опухолевых клеток.

Следует отметить, что цисплатин, дактиномицин, др. препараты, которые оценивались в многочисленных исследованиях, показали большую токсичность, вплоть до некрозов тканей, а также меньшую продолжительность безрецидивного периода. Регионарная перфузия возможна и с применением цитокинов. Из них наиболее эффективным считается фактор некроза опухоли. Основные механизмы действия ФНО- α – это прямой цитотоксический эффект, обусловленный усилением действия цитостатиков и локальной гипертермии, в результате повышения проницаемости сосудов опухоли; токсическое действие на эндотелиальные клетки, приводящее к внутрисосудистым тромбозам, ишемическим некрозам; активация специфического и неспецифического иммунного ответа, что вызывает геморрагический некроз [17]. С целью повышения эффективности цитостатиков в 1967 г. впервые ИРП дополнили локальным нагреванием поражённой конечности. Использование гипертермии для повышения эффекта изолированной регионарной перфузии основано на её противоопухолевых механизмах: цитотоксическое действие высокой температуры, снижение внутриклеточного pH и усиление гипоксии [1]. Снижение резистентности опухолевых клеток к противоопухолевым воздействиям достигается путем комбинирования изолированной регионарной перфузии с локальной гипертермией [19]. Выделя-

ют три режима гипертермии: лёгкая гипертермия (39-40 °С), умеренная гипертермия (40-41 °С), истинная гипертермия (41-43 °С).

Установлено, что оптимальными параметрами ИРП являются время перфузии не менее 30 мин, температура не ниже 38 °С.

С 2000-х гг. в Российской Федерации метод активно разрабатывается и совершенствуется в НИИ онкологии им. Петрова (г. Санкт-Петербург) и РОНЦ им. Н.Н. Блохина (г. Москва). За 50 лет – с 1950-х по 2010-е гг. – описано более 40 вариантов и режимов проведения изолированной перфузии. Наибольшее применение ИРП получила при опухолевых поражениях конечностей, печени, легких и опухолей брюшной полости.

Изолированная химиоперфузия в лечении опухолей конечностей

Изолированная регионарная перфузия (ИРП) с использованием цитостатических агентов (мелфалана и ФНО- α) в последние годы во многих странах является стандартом лечения местно распространённых и нерезектабельных опухолей конечностей (саркомы, транзиторные метастазы меланомы) [5]. Сохранить конечность путём перевода опухоли в операбельное состояние, увеличить период до прогрессирования заболевания, облегчить неблагоприятные симптомы со стороны опухоли (изъязвление, кровотечение) – главные задачи проведения гипертермической перфузии. ИРП может применяться как в нео- так и в адьювантном режиме [8].

Хирургическая техника проведения изолированной регионарной перфузии заключается в выделении магистральных для поражённой конечности сосудов. Магистральные сосуды выделялись проксимальнее уровня локализации опухоли (или её рецидива). Изоляция конечности достигается путем канюляции, которая выполняется через поперечные разрезы первоначально вены, а затем артерии, с последующим клипированием сосудов в той же последовательности. Одновременно с данными манипуляциями вводится системно 2 мл гепарина. Для предупреждения сброса в системный кровоток через коллатеральное кровообращение цитостатических агентов жгут накладывается проксимальнее уровня канюляции [11]. Изолированная от общего кровотока конечность при помощи магистралей присоединяется к системе искусственного кровообращения (насос, оксигенатор с резервуаром, теплообменник с термостатирующей баней), образуя замкнутый контур. В ходе проведения ИРП вводится системно непереносимая доза ФНО- α , совместно с цитостатическими препаратами и локальной гипертермией. Оптимальным температурным условием является умеренная гипертермия (40-41 °С). Длительность изолированной химиоперфузии для нижней конечности составляет 60 минут, для верхней конечности – 30 минут. Процедура завершается отмы-

ванием и восстановлением целостности сосудистых компонентов (вена, артерия). Мониторинг за сбросом цитостатиков в системный кровоток с помощью альбумина, меченного радиоактивным изотопом, необходим только при использовании в ИРП ФНО- α . При его отсутствии достаточным является отслеживание изменений объема перфузата в венозном резервуаре оксигенатора и скорости потока перфузии. В послеоперационном периоде осуществляется регулярный контроль общего состояния больного (сбор жалоб, объективный осмотр) и показателей лабораторных исследований (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи). Степень местной токсичности оценивается по системе «WEIBERDINK classification»:

I степень	Нет субъективных и объективных побочных явлений
II степень	Лёгкая эритема и/или отёк (зуд)
III степень	Значительная эритема и/или отёк с волдырями; лёгкое нарушение функции конечности
IV степень	Обширный эпидермолиз и/или явное повреждение глубоких тканей, вызывающие стойкие функциональные расстройства; угрожающий или манифестированный синдром сдавления
V степень	Повреждения мягких тканей конечности, требующие ампутации

Критерием объективного эффекта как при саркомах мягких тканей, так и при меланоме кожи является уменьшение размеров опухолевой ткани. При объективном контрольном осмотре фиксируются следующие параметры: изменение консистенции опухоли, увеличение смещаемости опухоли, купирование таких симптомов, как изъязвление, мокнутие, распад и кровоточивость, что в совокупности указывает на положительный эффект лечения.

Эффект проведения ИРП с мелфаланом без использования ФНО- α снижается в среднем до 52%. Ожидаемый клинический ответ на лечение оценивается по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). При этом определяется наибольший диаметр всех очагов поражения (до 5 в одном органе) и при множественном поражении суммируется. Эффект оценивается через 21-28 дней [9, 12].

Результаты исследований о влиянии ИРП на общую выживаемость больных с местно распространёнными формами опухолей конечностей разноречивы, но с тенденцией к улучшению показателей по сравнению с использованием только хирургического лечения. Показатели пятилетней общей выживаемости больных с местно распространёнными формами после хирургического лечения и ИРП колеблются в диапазоне 30-70%, против 9-50% без использования данной методики.

Изолированная химиоперфузия в лечении опухолевых поражений печени

Метод изолированной перфузии печени заключается в полной сосудистой изоляции печени с последующей её перфузией цитостатическим агентом, при одновременном экстракорпоральном каво-портальной шунтировании. Основными показаниями для проведения химиоперфузии является первично-неоперабельное опухолевое поражение – 80%-95%, среди всех впервые выявленных злокачественных новообразований печени и метастатическое поражение при условии низкой эффективности проведения системной химиотерапии [4].

В ходе хирургической манипуляции выполняется лапаротомия. Одним из важных моментов является биопсия порталных лимфоузлов для исключения экстрапеченочного опухолевого поражения. Непосредственно катетер устанавливается в гастродуоденальную артерию с последующим лигированием дистальных сосудов, для предотвращения сброса химиопрепарата в желудок, двенадцатиперстную кишку и поджелудочную железу. Также необходимым компонентом является выполнение холецистэктомии. Удаление желчного пузыря проводится с целью предотвращения развития химически индуцированных холециститов, сопровождающихся некрозом стенки пузыря и развитием перитонита. Полная изоляция перфузируемой печени является существенным условием адекватной доставки препарата к опухоли. Интраоперационно перфузия печени тестируется посредством инъекции флуоресцента, послеоперационно, при помощи сканера, определяющего перфузию альбумина, меченного радиоактивным технецием ^{99m}Tc . При выявлении экстрапеченочной перфузии необходимо эмболизировать сосуд, отвечающий за системный коллатеральный сброс. При проведении регионарной химиотерапии предпочтение отдается препарату флоксуридина (FUDR), который является производным 5-фторурацила и имеет наиболее высокий уровень экстракции в печени (94-95%) при прохождении через нее по сравнению с 20-50% для 5-фторурацила. Как правило, доза препарата на курс такая же, как при внутривенном введении.

Уровень опухолевого ответа при регионарной химиотерапии составляет 31-50%, что значительно выше, чем при системной химиотерапии (8-20%) [13].

В то же время количество осложнений после применения этих методов остаётся высоким 30%-40% [18]. К наиболее угрожающим в раннем послеоперационном периоде относятся тромбозы печеночной артерии, острые эрозивные язвы желудка или 12-перстной кишки, образование гематомы в «кармане» для помпы, раневая инфекция. Причиной группы осложнений, связанных с токсическим действием химиопрепаратов, является выход цитостатиков в системный кровоток из-за недостаточно полной

сосудистой изоляции печени. Во многих исследованиях отмечено, что важными факторами снижения процента осложнений являются опыт хирургической бригады и оснащенность центра, в котором проводится данная хирургическая методика. Операционная летальность менее 1% [10].

Изолированная регионарная химиоперфузия в лечении опухолей легких

Проведение регионарной химиоперфузии легких по поводу метастазов солидных опухолей продиктовано ограничением хирургических методов лечения ввиду объема опухолевого поражения и частым развитием рецидивов заболевания. На этом фоне изолированная химиотерапевтическая перфузия легких, в том числе в сочетании с удалением метастазов, представляется наиболее эффективной. Процедура изолированной перфузии легких зачастую позволяет добиться стойкой ремиссии в длительно существующей или особо агрессивной форме течения опухолевого заболевания.

Хирургическая методика предполагает выполнение торакотомии, медиастино- и перикардотомии с последующей канюляцией легочной артерии и легочных вен. Перфузия выключенного из кровообращения легкого по сформированному временному контуру проводится на фоне системной гепаринизации и оксигенации. Введение препаратов начинается только после стабильной изоляции кровотока. Препаратами выбора для проведения перфузии является раствор мелфалана от 30 до 50 мг или цисплатина, от 120 до 280 мг. [3]. Проведение перфузии легких допускается как в условиях нормотермии, так и гипертермии – до 42 °С. Продолжительность процедуры составляет 30-40 мин. и завершается «отмыванием» перфузируемого легкого от цитостатика и восстановления целостности сосудистого русла. Наиболее значимыми осложнениями, ввиду токсичности используемого алкилирующего агента, являются интерстициальный отек легкого, внутриплевральное кровотечение, тяжелая дыхательная недостаточность, хилоторакс. Послеоперационная летальность составляет 4%.

Изолированная регионарная химиоперфузия в лечении опухолей брюшной полости

В последнее десятилетие подход к лечению диссеминированных форм опухолей брюшной полости основан на комбинации циторедуктивной операции с системной химиотерапией [16]. Однако, результаты хирургического лечения больных, несмотря на стремление к максимальному удалению опухолевой массы, по-прежнему остаются неудовлетворительными. Риски развития рецидивов при диссеминированных формах заболевания составляют 60-70% [14]. Неудовлетворительные результаты системной химиотерапии, с целью лечения канцероматоза, на-

прямую связаны с трудностью доставки препарата через гематоперитонеальный плазматический барьер. Чувствительность к системной химиотерапии у данной категории больных находится на уровне 15-20%. Таким образом, одним из возможных вариантов лечения канцероматоза брюшины может являться метод гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии. Основными показаниями для проведения химиоперфузии брюшной полости являются рак яичников, псевдомиксома брюшины, канцероматоз на фоне колоректального рака, некоторых вариантов рака желудка и рака тонкой кишки, перитонеальная мезотелиома и первичная аденокарцинома брюшины. Данный метод может использоваться в качестве паллиативной меры, преследующей своей целью не полностью исцелить больного, а устранить осложнения заболевания, например асцит. Однако, несмотря на паллиативный характер методики, существуют и абсолютные противопоказания, такие как множественные отдаленные метастазы (в легких, костях, головном мозге), обширное поражение брюшины, вовлечение в процесс жизненно важных органов (инвазия опухоли основных магистральных сосудов) и соматическое состояние больного.

В ходе проведения интраперитонеальной химиотерапии противоопухолевые препараты вводятся непосредственно в брюшную полость в значительно более высоких по сравнению с традиционной системной химиотерапией дозировках, обеспечивая более высокую концентрацию в пораженных тканях. Время воздействия химиопрепаратов и механизм их действия должны определяться свойствами самого действующего агента. В качестве цитостатического агента в большинстве случаев используют цисплатин, реже – митомицин С, доксорубицин, карбоплатин. При нормотермической интраперитонеальной химиоперфузии доза цисплатина составляет 40 мг/кг, при гипертермической – 20 мг/кг. Эффект внутрибрюшной перфузии обеспечивается тем, что поток циркулирующей жидкости механически вымывает свободные опухолевые клетки, а повышение температуры раствора позволяет цитостатику более глубоко проникать в ткани, увеличивая тем самым площадь действия [6]. Длительность процедуры составляет 60-90 минут. Метод интраоперационной внутрибрюшинной гипертермической химиоперфузии является относительно безопасным. Интраоперационные осложнения связаны с развитием неконтролируемой системной гипертермии у больных (менее 1% случаев). Осложнения и побочные эффекты системного действия химиотерапии в послеоперационном периоде носят временный характер и эффективно поддаются консервативной коррективке. К более поздним и стойким осложнениям от проводимой терапии относится спаечная болезнь [20]. Бесспорным остается факт, что эффективность интраперитонеальной химиотерапии зави-

сит от формы злокачественного процесса и степени распространенности по брюшной полости.

Заключение

Неудовлетворительные результаты лечения больных местно-распространенными и диссеминированными формами опухолей определяют необходимость поиска методов лечения, способных улучшить показатели выживаемости. Комбинацию хирургического метода с последующей интрапери-

тонеальной гипертермической химиоперфузией можно рассматривать как одно из направлений лечения данной категории больных. Наряду с поиском новых методов ведения химиоперфузионного лечения, необходимо осуществлять поиск новых препаратов, обладающих более выраженным контактным противоопухолевым действием. В каждой отдельной клинической ситуации вопрос о целесообразности этой процедуры должен решаться в индивидуальном порядке.

Список литературы

1. Гафтон Г.И., Пхакадзе Н.Р., Сенчик К.Ю., Гельфонд В.М. Перспективные методы терапии больных саркомы мягких тканей конечности (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия) // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 276–284.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В., Полоцкий Б.Е., Горбунова В.А., Абдуллаев А.Г. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия при раке желудка: существует ли реальная возможность изменить прогноз? // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, № 1. – С. 11–20.
3. Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Барчук А.С., Лемехов В.Г. Изолированная химиоперфузия легкого по поводу метастазов солидных опухолей // Онкохирургия. – 2012. – Т. 4, №3. – С. 46–53.
4. Abdullab S.S, Pialat J.B, Wiart M., Duboeuf F., Mabrut J.Y., Bancel B., Rode A., Ducerf C., Baulieux J., Berthezene Y. Characterization of hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastasis by means of perfusion MRI // J Magn Reson Imaging. – 2008. – Vol. 28. – № 2. – P. 39–395.
5. Alexander H.R., Fraker D.L., Bartlett D.L. Isolated limb perfusion for malignant melanoma // Semin Surg Oncol. – 1996. – Vol. 12. – № 6. – P. 416–426.
6. Cascales Campos P.A., Gil M.J., Galindo Fernandez P.J. et al. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer // Eur J Surg Oncol. – 2011. – Vol. 37. – № 6. – P. 543–548.
7. Creech O., Kremenz E.T., Ryan R.F. et al. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit // Ann Surg. – 1958. – Vol. 148. – № 4. – P. 616–632.
8. DeLaney T.F., Spiro I.J., Suit HD et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2003. – Vol. 56. – № 4. – P. 1117–1127.
9. Grinbagen D.J., de Wilt J.H., Graveland W.J., van Geel A.N., Eggermont A.M. Palliative value of TNF-based ILP in metastatic melanoma and sarcoma patients // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – № 1. – P. 156–162.
10. Kob T.S., Thng C.H., Lee P.S., Hartono S., Rumpel H., Gob B.C., Bisdas S. Hepatic metastases: in vivo assessment of perfusion parameters at dynamic contrast-enhanced MR imaging with dual-input two-compartment tracer kinetics model // Radiology. – 2008. – Vol. 249. – № 1. – P. 307–320.
11. Lans T.E. et al. Isolated limb perfusions with tumor necrosis factor and melphalan for locally recurrent soft tissue sarcoma in previously irradiated limbs // Ann Surg Oncol. – 2005. – Vol. 12. – № 5. – P. 406–411.
12. Mack L.A., Crowe P.J., Yang J.L. et al. Preoperative chemoradiotherapy (modified Eilber Protocol) provides maximum local control and minimal morbidity in patients with soft tissue sarcoma // Ann Surg Oncol. – 2005. – Vol. 12. – № 8. – P. 646–653.
13. Pandharipande P.V., Krinsky G.A., Rusinek H., Lee V.S. Perfusion imaging of the liver: current challenges and future goals // Radiology. – 2005. – Vol. 234. – № 3. – P. 661–673.
14. Roviello F., Pinto E., Corso G. et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer // J Surg Oncol. – 2010. – Vol. 102. – № 6. – P. 663–670.
15. Steblin J.S. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities // Surg Gynecol Obstet. – 1969. – Vol. 129. – № 2. – P. 305–308.
16. Sugarbaker P. H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery // Expert. Opin. Pharmacother. – 2009. – Vol. 10. – № 12. – P. 1965–1977.
17. Thom A.K., Alexander H.R., Andrich M.P. et al. Cytokine levels and systemic toxicity in patients undergoing isolated limb perfusion (ILP) with high-dose TNF, interferon-gamma and melphalan // J Clin Oncol. – 1995. – Vol. 13. – № 1. – P. 264–273.
18. Wang J., Chen L.T., Tsang Y.M., Liu T.W., Shib T.T. Dynamic contrast-enhanced MRI analysis of perfusion changes in advanced hepatocellular carcinoma treated with an antiangiogenic agent: a preliminary study // AJR Am J Roentgenol. – 2004. – Vol. 183. – № 3. – P. 713–719.
19. Watanabe N., Niiiso Y., Umeno N. et al. Synergistic cytotoxic and antitumor effects of recombinant human tumor necrosis factor and hyperthermia // Cancer Res. – 1988. – Vol. 48. – № 3. – P. 650–653.
20. Yan T.D., Morris D.L. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? // Ann Surg. – 2008. – Vol. 248. – № 5. – P. 829–835.