

РОЛЬ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И КАНЦЕРОМАТОЗА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Аманов С.Б.¹, Шаназаров Н.А.², Привалов А.В.²

¹АО «Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи», г. Астана, Республика Казахстан (010000, Астана, пр. Жаныбек Керей ханов,3), e-mail: serik_amanov@mail.ru

²Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Россия

Проведен обзор результатов научных исследований по применению метода интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии (ГИИХ) в комплексном лечении рецидивов злокачественных новообразований (ЗНО) и канцероматоза брюшной полости. Анализ литературы показывает проблемность и актуальность рецидивов ЗНО и канцероматоза брюшной полости для клинической онкологии, сохраняющаяся по настоящее время, несмотря на имеющийся арсенал многочисленных эффективных способов терапии. Определены основные факторы возникновения и развития рецидивов ЗНО и канцероматоза брюшной полости, а также пути патогенетического воздействия локальной гипертермии. Установлено, что применение ГИИХ в комплексном лечении не сопровождается увеличением случаев интра- и послеоперационных осложнений и побочных эффектов и является безопасным и эффективным методом лечения рецидивов ЗНО и канцероматоза брюшной полости.

Ключевые слова: рецидив ЗНО, канцероматоз, интраоперационная интраперитонеальная гипертермическая химиоперфузия, комплексное лечение.

THE ROLE OF HYPERTHERMIC INTRAOPERATIVE INTRAPERITONAL CHEMOPERFUSION IN TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS AND ABDOMINAL CARCINOMATOSIS

Amanov S.B.¹, Shanazarov N.A.², Privalov A.V.²

¹The "Republican scientific center of emergency medical care" JSC, Astana, Kazakhstan (001000, Astana, pr. Zhanybek Kerey Khans, 3), e-mail: serik_amanov@mail.ru

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

The review of scientific studies on an application of intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (HIPEC) during an integrated treatment of malignant neoplasms (MN) relapse and abdominal carcinomatosis was done. An analysis of the related literature shows that the issue of MN relapse and abdominal carcinomatosis is very problematic and topical for clinical oncology at present, despite the numerous existing arsenal of effective therapies. The main factors of emergence and development of MN and abdominal carcinomatosis, as well as ways of pathogenic effects of local hyperthermia, were determined. It was found that when an integrated treatment uses HIPEC, the cases of intra- and postoperative complications and side effects were not increased, and the use of HIPEC is a safe and effective method of treatment of MN relapse and abdominal carcinomatosis.

Keywords: MN relapse, carcinomatosis, intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion, integrated treatment.

Введение

Лечение больных с рецидивами злокачественных новообразований (ЗНО) и карциноматоза брюшной полости на данный момент остается одним из наиболее актуальных и серьезных проблем онкологии. Распределение опухолевых клеток по всему животу является основной причиной недостаточно хороших результатов хирургического вмешательства, в том числе после операций с максимальным удалением опухолевой массы, но с развитием местного рецидива, как основной причиной высокой смертности больных

ЗНО брюшной полости [1,2]. В большинстве случаев причиной прогрессирования является развитие внутрибрюшного рецидива карциноматоза брюшины, что делает неблагоприятный исход заболевания с дальнейшим летальным исходом [3,4].

Последние достижения в области диагностики и хирургического лечения ЗНО брюшной полости, в частности, расширенные и комбинированные операции по удалению метастазов в лимфатических региональных узлах значительно улучшили ближайшие и отдаленные результаты лечения [4,5]. Однако анализ клинических данных показывает, что остается значительная группа пациентов, у которых, несмотря на полную резекцию первичной опухоли и областей регионального метастазирования, даже в отсутствии обширного метастазирования в лимфатические узлы, развиваются ранние рецидивы с быстрым смертельным исходом. Классические методы лечения, такие как удаление опухоли, лучевая терапия или химиотерапия ограничены и неэффективны в присутствии карциноматоза брюшины [5,6]. Хирургическое и комплексное лечение ЗНО брюшной полости, даже с полным удалением первичной опухоли и увеличением удаления метастазированных лимфатических узлов, не гарантирует полное восстановление пациента [6]. Высокодозное облучение живота из-за возможных выраженных осложнений довольно опасно для пациентов. Внутривенное введение цитостатиков во многих случаях не достигает длительного и эффективного результата [7,8].

Исследования показывают, что рецидивы ЗНО брюшной полости развиваются в течение ближайшего года после оперативного лечения и составляет 60–70 % больных [8,9]. Местный рецидив служит основным фактором прогрессирования рака после хирургического, а также комплексного лечения, что приводит неизбежно к летальному исходу. По данным различных исследователей, количество случаев местных рецидивов может варьироваться от 25 до 50 % [9].

Материалы и методы

Материалом для этой работы послужили результаты научных исследований онкологов и хирургов, опубликованных в российских и зарубежных журналах.

Цель этой статьи заключается в оценке эффективности метода интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии (ГИИХ) в лечении рецидивов ЗНО и карциноматоза брюшиной полости. Для достижения указанной цели мы изучили факторы рецидива ЗНО и карциноматоза брюшной полости, патогенетическое влияние локальной гипертермии при внутривнутриполостной химиотерапии, а также безопасность ГИИХ.

Обсуждение результатов

Брюшной карциноматоз происходит либо одновременно с первичной опухолью, либо развивается в результате рецидива опухоли у пациентов, которые ранее была произведена ее

резекция [10]. В первом варианте развития распространение опухолевых клеток происходит спонтанно и зависит от анатомического расположения, гистологической структуры, размера и глубины вторжения первичной опухоли. Во втором пути развития раковые метастазы могут возникать как следствие распространения опухолевых клеток во время операции. Следует отметить, что распространение раковых клеток на перитонеальных поверхностях может происходить в отсутствие лимфатического и гематогенного распространения [6].

Вторжение опухолевых клеток в серозную оболочку является самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором, определяющим возможность распространения опухолевых клеток на поверхности брюшины с развитием раннего внутрибрюшинного рецидива. Наличие свободных опухолевых клеток служит важным фактором распространенности заболевания и может определить объем хирургического лечения, в том числе и паллиативный. Наиболее часто свободные опухолевые клетки находятся в брюшной полости при низких и недифференцированных форм опухолей, при этом частота внутрибрюшного рецидива ЗНО в этой группе пациентов составляет от 50 до 65 % [2,3].

Таким образом, фактором, способствующим появлению и развитию рецидивов ЗНО и брюшной карциноматоза, является инвазия опухоли серозной оболочки и распространение в свободной брюшной полости опухолевых клеток, иначе говоря, опухолевых эмболов. Еще одним фактором в прогрессировании ракового процесса после оперативных манипуляций является распространение опухолевых клеток по брюшине в результате хирургических процедур, что неизбежно ведет к нарушению целостности брюшины и последующего развития карциноматоза брюшины.

Учитывая актуальность данной онкологической проблемы, в мировой практике наблюдается усиление исследований онкологов по поиску методов сочетанного использования цитостатической терапии, радикальной операции и физических методов лечения [7]. Разработка комплексных мер по интраоперационной санации опухолевых клеток в циторедуктивной хирургии, направленных на уменьшение загрязнения внутрибрюшинного пространства опухолевыми агентами и снижение абсолютного количества опухолевых клеток, является важным компонентом в решении проблемы рецидивов ЗНО и канцероматоза брюшной полости [8].

Исследователями США, Европы, Японии и России были предложены различные методы внутрибрюшинного введения химиотерапии в комплексном лечении больных ЗНО брюшной полости, в частности, послеоперационной внутрибрюшинной химиотерапии, интраоперационной гипертермии перфузии и нормотермической химиотерапии [9].

Результаты исследований показывают, что наиболее перспективным из вышеперечисленных методов внутрибрюшинной химиотерапии является применение

локальной гипертермии, т.е. гипертермическая интраоперационная внутрибрюшинная химиоперфузия, которая имеет свой теоретический фундамент. Анализ современной литературы доказывает, что наиболее эффективным методом для комплексного лечения ЗНО брюшной полости, с точки зрения профилактики и лечения перитонеального распространения опухолевого процесса, является применение ГИИХ в адьювантном режиме [3,4].

Доказано, что при гипертермии происходит усиление эффекта наиболее часто используемых в химиотерапии препаратов и увеличивает глубину проникновения в ткани брюшины, что является немаловажным, так как глубина проникновения химиопрепаратов при нормотермических условиях составляет не более 1–2 мм [2].

Патогенетический эффект гипертермии основан на способности «агрессивного» температурного режима вызвать денатурацию белковых структур резистентным опухолевым клеткам для нарушения ферментных систем и синтез клеточной ДНК опухолевой клетки, изменять реологические свойства с нарушением микроциркуляции в опухоли, а также нарушить состояние цитоплазматической мембраны за счет активизации перекисного окисления липидов, что даст возможность к проникновению и осаждение цитотоксического агента внутри опухолевых клеток [7,10].

Эффективность локальной гипертермии коррелируется с длительностью циркуляции препарата в брюшную полость, концентрацией и дозой цитостатика. На цитотоксический эффект гипертермии влияет температура и длительность нагрева во взаимодействии с другими противоопухолевыми агентами [10]. Взаимодействие гипертермии с химиотерапевтического лечения основана на сочетании действия тепла и ряда противоопухолевых препаратов. Изменение фармакологического действия этих препаратов происходит при изменении активного транспорта лекарств и внутриклеточного метаболизма. Данное сочетание специфических действий наблюдается только при температуре 39–41 °С [5,9].

Одним из важных факторов является то, что интраоперационное интраперитонеальное промывание позволяет механически удалить свободные опухолевые клетки и факторы репарации из брюшной полости [10,11].

Таким образом, гипертермия является ключевым фактором тройного действия комплексного лечения. Сам гипертермия имеет цитотоксическое действие на опухолевые ткани способствует более глубокому проникновению химиопрепаратов в ткани при уже температуре 39 °С, увеличение поглощения лекарственного средства опухолевой тканью, увеличение цитотоксичности химиотерапевтических агентов.

Желание повысить эффективность и расширить показания к использованию приводит исследователей в США, Японии, европейских стран к необходимости постоянно работать над улучшением метода ГИИХ, оптимизации ее использования, поиск путей сокращения частоты и тяжести ряда побочных эффектов и увеличить противоопухолевую эффективность и безопасность [4,6].

Данные ближайших результатов применения интраоперационной внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии показывают, что данный метод является относительно безопасным, не влияет на количество осложнений, а наоборот, способствует их снижению за счет сокращения уровня гемодинамических и дыхательных нарушений. Осложнение после циторедуктивных и широких операций с использованием ГИИХ уменьшается в 3–5 раз по сравнению с обычными хирургическими процедурами [9,11].

Доказано, что ГИИХ не меняет температурное состояние в различных органах и организме пациента в целом. По существу, не влияет на параметры гемодинамики, не вызывает вторичные энцефалопатии и сводит к минимуму риск послеоперационных осложнений [6,9].

Во время длительных операций с использованием внутрисплетной гипертермической химиоперфузии не выявлено выраженных респираторных и метаболических расстройств. Установлено, что скорость сердечного индекса во всех группах исследования не выходили за пределы нормального диапазона [7,8].

Интраоперационные осложнения, связанные с гипертермической перфузией, а также случаев неконтролируемой системной гипертермии у больных, получающих комплексное лечение, были упомянуты в минимальном количестве случаев, которые эффективно исправлены во время проведения хирургической процедуры либо в раннем послеоперационном периоде. Осложнения и побочные эффекты системного действия химиотерапии в послеоперационном периоде носили временный характер [8,10].

Послеоперационные тяжелые осложнения, возникающие после циторедуктивной хирургии с ГИИХ, в основном связаны с распространением опухолевого процесса, объемом операций и проведенной ранее химио- и лучевой терапией [11].

Таким образом, интраоперационная внутрисплетная гипертермическая химиоперфузия является безопасным и высокоэффективным методом хирургического лечения сложных случаев и не увеличивает частоту развития осложнений и побочных эффектов, и может быть применена не только в специализированных центрах онкологии, но и в деятельности общих хирургических отделений.

Заключение

В результате обзора литературы по данным зарубежных и российских исследователей необходимо сделать следующие выводы:

1. Предрасполагающими факторами к развитию рецидивов ЗНО и канцероматоза брюшной полости служат свободные опухолевые клетки (эмболы) в результате прорастания серозной оболочки органов с эксфолиацией в свободную брюшную полость, а также распространения опухолевых клеток в результате травмы во время хирургических манипуляций.
2. Гипертермия выступает в качестве эффективного фактора усиления лечения в сочетании с применением химиопрепаратов и характеризуется значительным цитотоксическим действием на опухолевые клетки, повышением проникновения химиопрепаратов в ткани с нарушением процесса восстановления ДНК опухолевых клеток.
3. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия относится к лечебной процедуре, не сопровождающейся выраженными интра- и послеоперационными хирургическими осложнениями, и служит как эффективный и безопасный метод при комплексном лечении при ЗНО органов брюшной полости.

Список литературы

1. Абдуллаев А.Г., Горбунова В.А., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е., Буйденко Ю.В., Давыдов М.И. Циторедуктивные вмешательства в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией при псевдомиксоме // ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва. Лечение опухолей репродуктивной системы. – 2010. – № 4. – С. 100-101.
2. Беляев А.М., Багненко С.Ф., Рухляда Н.В. Внутривнутрибрюшная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости: Монография. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 254 с.
3. 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.
4. Китаев А.В., Петров В.П., Зуев В.К., Лазарев Г.В., Леонов С.В. Опыт применения интраоперационной гипертермической химиотерапии в лечении больных колоректальным и овариальным раком // Сборник материалов IV межрегиональной научно-практической конференции «Новые технологии, применение в клинической практике». – М., 2008. – С. 82-83.

5. Норбаев Ш.Э. Осложнения после циторедуктивных операций с использованием интраоперационной химиогипертермической перфузии: Авторефер. дисс... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2006.
6. Петров В. П., Китаев А. В., Турлай Д. М., Лазарев Г. В. Эффективность внутриполостной гипертермической химиотерапии в операциях по поводу распространенного колоректального рака // Вестник РВМА. – СПб., 2008. – № 4(24). – С. 172.
7. Тарасов В.А., Виноградова М.В., Норбаев Ш.Э., Шаров Ю.К., Львов И.В., Ставровицкий В.В., Побочанов Е.С., Блюм М.Б., Адуева С.А. Характеристика осложнений после циторедуктивных операций с интраоперационной химиотермической перфузией у больных с канцероматозом брюшины. – Санкт-Петербург, 2006.
8. 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; 37(6): 543-8.
9. 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; 102(6): 663-70.
10. Sugarbaker P. H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery // Ex-pert. Opin. Pharmacother. – 2009. – Vol. 10, № 12. – P. 1965–1977.
11. 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; 248: 829-835.

Рецензенты:

Важенин А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ЮУГМУ, г. Челябинск.

Яйцев С.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии ЮУГМУ, г. Челябинск.