

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАРЦИНОМАТОЗА БРЮШИНЫ ПРИ
КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ**

Беляев А.М., Захаренко А.А., Кондрацов С.А., Суров Д.А., Бабков О.В.

Клиника неотложной онкологии (руководитель – проф. А.М. Беляев)

НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3.

Кондрацов Сергей Александрович 8 (911) 233 12 58; e-mail: kondracov@mail.ru

Резюме: До недавнего времени карциноматоз брюшины при колоректальном раке считался фатальным исходом для подавляющего большинства пациентов. Однако два новых метода лечения существенно улучшили результаты лечения этих пациентов. Новый хирургический метод лечения представляет из себя циторедуктивную операцию дополненную перитонэктомией. При выполнении этой процедуры выполняется резекция всей макроскопической опухолевой ткани с таким расчетом, чтобы оставались только микроскопические очаги опухоли. Интраоперационная внутрибрюшинная химиогипертермическая перфузия, является второй относительно новой методикой, которая применяется с целью уничтожения остаточной микроскопической опухолевой ткани. При необходимости, в течение первых пяти дней после оперативного лечения, может проводится внутрибрюшинная химиотерапия. Комбинированное использование методов циторедуктивной хирургии и внутрибрюшинной химиотерапии улучшает показатель выживаемости и оптимизирует качество жизни данной категории больных. Данная статья описывает историю развития метода внутрибрюшинной химиотерапии с гипертермией, преимущества и недостатки внутрибрюшинной химиотерапии. Так же описывается процедура перитонэктомии. Освещаются вопросы механизма действия интраоперационной внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии, дается клиническая оценка метода, критерии отбора пациентов, которым показан данный комбинированный вид лечения. Представлены результаты комбинированного лечения для пациентов с колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, карциноматоз брюшины, внутрибрюшинная химиогипертермическая перфузия, перитонэктомия, циторедуктивная операция.

**COMPLEX TREATMENT OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS
FROM COLORECTAL CANCER**

Belayev A.M., Zakharenko A.A., Kondratsov S.A., Surov D.A., Babkov O.V.

*Emergency Clinic of Oncology
Research joint venture to them. II Janelidze*

Abstract: Until recently, peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer was a universally fatal manifestation of this cancer. However, two innovations in treatment have improved outcome for these patients. The new surgical interventions are collectively referred to as cytoreductive operation with peritonectomy procedures. During these procedures, all visible cancer is removed in an attempt to leave the patient with only microscopic residual disease. Perioperative intraperitoneal chemotherapy, the second innovation, is employed to eradicate small-volume residual disease. The intraperitoneal chemotherapy is administered in the operating room with moderate hyperthermia and is referred to as heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. If tolerated, additional intraperitoneal chemotherapy can be administered during the first 5 post-operative days. The use of these combined treatments, cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy, improves survival, optimizes quality of life, and maximally preserves function. This article describes the natural history of intraperitoneal chemotherapy with hyperthermia, and the benefits and limitations of intraperitoneal chemotherapy. Peritonectomy procedures are defined and described. Also presented are the mechanics of delivering perioperative intraperitoneal chemotherapy and the clinical assessments used to select patients who will benefit from combined treatment. The results of combined treatment for colorectal carcinomatosis are presented.

Keywords: colorectal cancer, peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal chemotherapy with hyperthermia, peritonectomy, cytoreductive operation.

Введение. В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости злокачественными новообразованиями органов брюшной полости и малого таза. В частности, отмечается значительное увеличение заболеваемости раком толстой кишки. Заболеваемость раком ободочной кишки на 100 тыс. населения в России за период с 1991 по 2000 г. увеличилась с 13,4 до 17,93 (прирост 34,56%). Заболеваемость раком прямой кишки повысилась с 11,5 до 14,81 (прирост 28,6%) [1]. В США ежегодно выявляется 150 тыс. новых случаев злокачественных новообразований толстой кишки, причем у 43% больных диагностируют терминальную стадию заболевания.

Несмотря на улучшение методов диагностики среди впервые выявленных больных колоректальным раком преобладают запущенные формы. В России ежегодно выявляется более 46 тысяч новых случаев колоректального рака, при этом более 70% из них имеют III и IV стадию заболевания. Колоректальный рак является второй наиболее частой причиной онкологической смертности в западных странах. Большое число запущенных случаев рака толстой кишки объясняется многими причинами. Среди них, прежде всего, следует отметить позднее обращение больных за медицинской помощью, длительный период их обследования.

Метастазирование колоректального рака происходит лимфогенным, гематогенным способом, а также имплантационным путем, как самостоятельно, так и во время проведения радикальных и циторедуктивных оперативных вмешательств. Карциноматоз брюшной полости, являющийся следствием прогрессирования опухолей характеризуется неблагоприятным прогнозом. Несмотря на улучшение методов химиотерапии и хирургической техники, результаты лечения больных остаются неудовлетворительными вследствие высокого уровня возникновения рецидивов. Карциноматоз брюшины - один из наиболее распространенных путей метастазирования колоректального рака. Он встречается у 7% пациентов после радикальных операций, примерно в 4%-19% наблюдений у пациентов после паллиативных операций и вплоть до 44% у пациентов с рецидивом колоректального рака [2,3].

В прошлом, карциноматоз брюшины при раке толстой кишки считался терминальным проявлением болезни, из-за неудовлетворительного ответа на стандартные хирургические и химиотерапевтические методы лечения [4,5].

Sugarbaker P.H., один из пионеров в изучении и лечении этой болезни, считает, что карциноматоз брюшины - это локорегионарное распространение раковых клеток в результате взаимодействия между раковыми клетками и поверхностью брюшины на молекулярном уровне [6]. По этой причине единственный шанс достичь более длительного срока выживания у этих пациентов – это уничтожение микроскопических очагов опухолевой ткани.

История метода. Как упоминалось выше, наличие перитонеальных метастазов долгое время считалось фатальным заболеванием, характеризовалось как «загрязнение» всего живота, при котором полная резекция R0 рассматривалась как не осуществимая и, следовательно, какие-либо усилия для этого бесполезными. В 1930-х годах, Мейс, американский гинеколог, был первым сторонником циторедуктивной хирургии с последующей адъювантной лучевой терапией у больных раком яичников, болезни с очень

высокой склонностью к распространению по брюшине. Таким образом, была введена концепция радикальной циторедукции при карциноматозе брюшины.

В 1979 году после испытаний техники внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии (ВБХГТП) на 15 собаках, Spratt J.S., Adcock R.A., Sherrill W. et al., 1980. были первыми, кто сообщил о результатах циторедуктивной операции с последующей интраоперационной ВБХГТП с использованием thiothera у 35-летнего пациента с псевдомиксомой брюшины [7,8]. За исключением незначительного легочного ателектаза и бактериемии, послеоперационный период прошел без осложнений.

В начале 1980-х, этот подход был принят и оптимизирован Sugarbaker P.H., который исследовал его терапевтическую эффективность у пациентов с перитонеальными метастазами гастроинтестинального рака [9-11].

С тех пор, циторедуктивная хирургия в сочетании с адьювантной и «лечебной» ВБХГТП получили дальнейшее развитие и применяются в медицинских центрах по всему миру у пациентов с различными видами рака брюшной полости с карциноматозом брюшины или при повышенном риске его развития [12].

В 1995 году была описана процедура перитонэктомии как новый агрессивный хирургический метод в лечении больных с карциноматозом брюшины. 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 циторедуктивная операция в комбинации с непосредственно выполняемой после нее ВБХГТП является агрессивным воздействием. Но, несмотря на высокую частоту осложнений, эта комбинация эффективна при лечении больных с карциноматозом брюшной полости. Установлено, что комбинация циторедуктивной операции и ВБХГТП является относительно безопасным и практически выполнимым воздействием, при котором число и выраженность осложнений не перевешивают конечный лечебный эффект.

Фармакодинамика и фармакокинетика ВБХГТП. Традиционная и хорошо зарекомендовавшая себя при лечении больных со злокачественными опухолями ряда внутренних органов системная химиотерапия не влияет на течение карциноматоза брюшной полости. Теоретически локорегионарная химиотерапия имеет преимущество перед системной в достижении высокой внутрибрюшной концентрации препарата, при этом уровень цитостатика в системной циркуляции остается низким, что минимизирует

общую токсичность. ВБХГТП 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 терапию высокими дозами химиопрепарата [13,14]. Кроме того, свободные опухолевые клетки достаточно быстро прикрепляются на поверхности брюшины и обладают высокой способностью к адгезии на поверхности брюшины, поэтому системная химиотерапия не оказывает своевременного цитотоксического действия на развитие карциноматоза брюшной полости. Таким образом, у данных больных необходимо применять методы адьювантной локорегионарной химиотерапии.

Препараты, используемые для внутрибрюшинной перфузии, как правило, гидрофильные и обладают большой молекулярной массой, что позволяет им медленно проходить через брюшинно-плазматический барьер и, следовательно, более длительно задерживаться в брюшной полости. При этом экспозиция активных молекул препарата к поверхности брюшины может быть значительно увеличена за счет внутрибрюшного, а не внутривенного введения препаратов [14,15].

В то же время даже после макроскопически полной резекции опухоли рассчитывать на успех весьма 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. Это свидетельствует о значении циторедуктивной операции, то есть о полном удалении первичной опухоли и крупных метастатических узлов как о главной предшественнице ВБХГТП. Так же установлено, что уменьшение объема опухолевой ткани повышает чувствительность оставшейся опухолевой ткани к медикаментозной и лучевой терапии, увеличивает удельный вес пролиферирующих клеток, улучшает клеточное распределение кислорода. Циторедукция снижает продукцию иммуносупрессорных факторов и деблокирует иммунную систему.

Для повышения эффективности ВБХГТП в качестве компонента комбинированного лечения в сочетании с циторедуктивной операцией несомненный интерес представляет положительное влияние тепла на цитостатическую активность противоопухолевых препаратов [17]. Научные основы применения гипертермии с целью воздействия на злокачественные опухоли многофакторны. Убедительно доказано, что гипертермия оказывает прямой цитотоксический эффект на клетки, вызывая нарушение репарации ДНК,

денатурацию белков, индукцию белков теплового шока, которые могут служить рецепторами для природных клеток-киллеров, индукцию апоптоза и торможение ангиогенеза [18]. Цитотоксический эффект гипертермии зависит не только от температуры, но и от продолжительности нагрева и от взаимодействия с другими противоопухолевыми агентами. Комбинация гипертермии с химиотерапией основана на синергизме действия тепла и ряда противоопухолевых препаратов - митомицина, цисплатина, ифосфамида, мелфалана, митоксантрона, блеомицина, доксорубицина. 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 гипертермия может также снижать системную токсичность ряда препаратов (доксорубицина, циклофосфамида) при повышении их алкилирования и/или экскреции [14,19].

Большинство исследователей отмечают, что опухолевые клетки наиболее чувствительны к нагреванию в температурном диапазоне от 42°C до 44°C. Установлено, что в нормальных тканях необратимая клеточная деструкция возникает при температуре 45,7°C, а в опухолевых клетках - на 2-3 градуса ниже [20].

Внутрибрюшинная химиотерапия действует преимущественно через непосредственную диффузию цитостатика в опухолевую ткань. Экспериментальные работы показали, что абсорбционная пенетрация препарата в опухоль при внутрибрюшном введении может быть ограничена слоями в несколько клеток (для доксорубицина) и, возможно, 2-3мм ткани (для цисплатина). Следовательно, интраоперационная внутрибрюшинная аппликация медикамента имеет решающее значение для терапевтического эффекта, и только равномерное распределение вводимых медикаментов может достигнуть поставленной цели. Так, анализ данных по повторным операциям после циторедуктивных вмешательств в сочетании с ВБХГТП показывает анатомические участки, на которых риск возникновения рецидива наиболее высок. Это малый сальник, основание брыжейки тонкой кишки, малый таз, анастомозы тонкой и толстой кишки [20].

При регионарной аппликации цитостатиков решающее значение для эффективности имеет время экспозиции. Применение интраоперационной ВБХГТП увеличивает соответственно и время операции. При проведении исследований *in vitro* на человеческих раковых клетках желудочно-кишечного тракта, которые были подвержены

воздействию цитостатиков, было установлено, что при концентрации митомицина или цисплатина от 10мг/мл, 70-80% опухолевых клеток были подвержены цитотоксическому воздействию. Так же установлено, что 75-90% цитостатика были адсорбированы во время первого часа перфузии. Следовательно, продолжительность интраоперационной ВБХГТП должна составлять примерно 1 час [21,22].

Выбор медикаментов для интраоперационной ВБХГТП основывается на их способности оказывать прямой цитотоксический эффект в течение короткого временного интервала. Это означает, что его действие не должно ограничиваться фазами клеточного деления. Митомицин, доксорубин и цисплатин соответствуют этим необходимым требованиям. Помимо этого действие медикаментов потенцируется с помощью одновременной гипертермии. При одновременном интраоперационном использовании цитостатиков и гипертермии достигается максимальный цитостатический эффект.

В настоящее время в Европе при проведении ВБХГТП широко применяется оксалиплатин. Elias D.M. et al., 2003. [19] доказали, что оксалиплатин быстро проникает в ткани и не требует длительной экспозиции в брюшной полости для достижения максимального цитостатического эффекта.

Петров В., Китаев А. и др., 2005. [20] провели гистоморфологические исследования по определению воздействия гипертермической химиотерапии на здоровую и пораженную брюшину. Установлено, что митотическая активность опухолевых клеток после ВБХГТП прекращается на глубине до 3мм, а пролиферативные процессы на глубине до 10мм снижаются в 2 раза при отсутствии вредного воздействия на здоровую часть брюшины.

Кроме того, гистоморфологическое изучение злокачественной ткани после ВБХГТП показало уменьшение удельной площади паренхимы раковой клетки с 57 до 39% с одновременным увеличением площади стромы с 40 до 58% и площади некроза с 1,8 до 2,5%. Митотическая активность в группе без ВБХГТП была равной в среднем около 20 единиц, а при ВБХГТП она уменьшилась до 11 единиц. Полученные данные достоверно свидетельствуют об угнетении биологической активности опухолевых клеток при использовании метода [20].

При изучении гемодинамических и метаболических показателей установлено, что почти у 90% пациентов состояние гемодинамики как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде оставалось стабильным. Показатели респираторного и метаболического ацидоза при проведении расширенных операций с использованием ВБХГТП не выходили за пределы критических значений [20].

Перитонэктомия. Несмотря на несомненное улучшение результатов лечения больных с карциноматозом брюшины с применением ВБХГТП, проблема эффективного лечения больных этой категории продолжала волновать онкологов, побуждая к поиску новых подходов к ее разрешению. Одним из них явилась идея о сочетании циторедуктивной операции, которая включает удаление первичной опухоли и выполнение перитонэктомии, состоящей из удаления париетальной и висцеральной брюшины с отсевами опухоли или опухолевыми узлами, с ВБХГТП. Методика перитонэктомии были разработана и внедрена в клинику P. Sugarbaker в 1995 году [23]. Она включает шесть основных 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; антрумэктомия. Были также разработаны критерии, по которым применение столь агрессивной методики, как циторедуктивная операция с перитонэктомией не показано [24]. Критериями, которые определяют отказ от выполнения манипуляции до операции являются: высокий риск оперативного лечения ввиду сопутствующей патологии, влияющей на выживаемость больного в послеоперационном периоде; метастазы в печени или клинические данные о наличии отдаленных метастазов (кости, головной мозг, легкие и т.д.). Критерии, которые определяют отказ от выполнения манипуляции после ревизии брюшной полости: невозможность удалить первичную опухоль или восстановить функцию пищеварительного тракта вследствие выраженной диссеминации опухоли.

Перитонэктомия является наиболее сложной частью циторедуктивных вмешательств. Данная манипуляция требует учитывать глубину инвазии и распространенность ракового процесса, что определяется показателем перитонеального индекса рака, максимальное значение которого составляет 39 условных единиц [25].

На основании исследований установлено, что глубина проникновения опухолевых клеток в здоровые ткани зависит от локализации опухолевого процесса. При интраоперационном ультразвуковом исследовании выявлено, что наибольшая глубина пенетрации карциноматозных узлов наблюдается в гипогастральном отделе (до 10мм) и меньшая (до 5мм) - в эпигастральной области. Поэтому перитонэктомию в нижнем "этаже" брюшной полости надо проводить обязательно и дополнять ее аортоподвздошной лимфодиссекцией [20].

Glehen O., Peyrat A., Beaujard A.C. et al., 2000. [27] представили результаты I фазы клинического испытания метода перитонэктомии в сочетании с ВБХГТП при лечении 22

больных с карциноматозом брюшины. У большинства пациентов, из которых у 14 был рак толстой кишки, диагностирована терминальная стадия карциноматоза брюшины. У всех больных удалена первичная опухоль с перитонэктомией по методу P. Sugarbaker и проведена ВБХГТП с митомицином и цисплатином. 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 ВБХГТП, проведенной непосредственно после перитонэктомии, является агрессивным методом лечения. Вместе с тем, несмотря на высокую частоту осложнений, такое сочетание является эффективным в лечении больных с карциноматозом брюшной полости.

Продолжив и расширив эти исследования, Glehen O. et al., 2003. [28] представили результаты II фазы клинических испытаний, которые четко продемонстрировали эффективность комбинации перитонэктомии с ВБХГТП при лечении 56 больных с карциноматозом брюшины вследствие колоректального рака. Макроскопически определяемая полная резекция была выполнена в 27 случаях, летальность составила 1,8%, осложнения отмечены у 28,6% больных. У 79% больных с радикальной резекцией и у 44,7% с паллиативной достигнута 2-летняя выживаемость. Авторы рекомендуют проводить тщательный отбор больных с целью уменьшения количества возможных осложнений, которые возникают при этом методе лечения.

Результаты лечения. С того времени, как в практику широко внедрился метод ВБХГТП, целым рядом исследователей получены и опубликованы многообещающие результаты. Анализ осложнений и их причин при применении ВБХГТП у 60 больных раком толстой кишки с наличием диссеминации по брюшине был проведен Jacquet P., Stephens A.D., Averbach A.M. et al., 1996. [29]. Больным сразу после резекционного этапа операции проводили ВБХГТП с митомицином, которую дополняли внутрибрюшным введением фторурацила в ранний послеоперационный период. У 21 больного были отмечены такие осложнения, как: несостоятельность анастомоза, перфорация кишки, панкреатит. Осложнения ассоциировались главным образом с тремя прогностическими факторами: мужской пол, высокая внутрибрюшинная температура во время процедуры и продолжительное хирургическое вмешательство. Летальность, составившая 5%, была обусловлена в основном возрастом больных и внутрибрюшинной температурой.

Осложнения, развивающиеся у пациентов после выполнения ВБХГТП связаны как с собственно оперативным лечением, так и с проявлением токсических эффектов цитостатиков [17].

Наиболее частыми хирургическими осложнениями являются: перфорация полого органа, панкреатит, желчеистечение в брюшную полость, внутрибрюшное кровотечение, сепсис, эвентрация органов брюшной полости, нагноение послеоперационной раны, легочная эмболия, почечная недостаточность. В большинстве случаев эти осложнения встречаются после больших по объему операций, особенно когда пациент в прошлом уже перенес несколько операций.

Циторедуктивная операция с последующей ВБХГТП может продолжаться до 10-12 часов со средней кровопотерей от 3 до 5 литров. Эта манипуляция обычно требует больших объемов плазмо- и гемотрансфузии, сложное анестезиологическое сопровождение, нередко выполняются релапаротомии.

Sugarbaker P.H., Verwaal V.J., van Tinteren H. et al., 2004. [37] предложили снижать дозировку цитостатика и время перфузии на одну треть от нормы, если пациент уже перенес большие по объему операции с наложением нескольких кишечных анастомозов. То же самое они предлагают делать, если в прошлом пациенту проводилось несколько курсов системной химиотерапии, лучевая терапия или возраст больного более 65 лет.

Об эффективности применения ВБХГТП для лечения больных с карциноматозом брюшины при колоректальном раке сообщили Schneebaum S., Arnold M.W., Staubus A. et al., 1996. [30]. У больных, у которых проведенная системная химиотерапия была безуспешна, брюшную полость перфузировали нагретым солевым раствором в течение 1 часа. После того как температура в брюшной полости составила 41°C, в нее вводили 45-60 мг митомицина. Несостоятельность анастомозов, которые были наложены большинству больных, после перфузии не отмечена. Продолжительность ремиссии составила 6 месяцев и более.

Поздняя стадия онкологического заболевания и иммунодефицит на фоне раннее проводимой системной химиотерапии являются показателями повышенного риска развития септических осложнений в послеоперационном периоде. Кроме того большое прогностическое значение имеет опыт специалистов выполняющих оперативное лечение [17].

Loggie B.W., Fleming R.A., McQuellon R.P., et al., 2000. [31] представили результаты лечения 84 больных с карциноматозом брюшной полости. У 38 диагностированы опухоли толстого кишечника. После удаления первичной опухоли больным в течение 2 часов проводили ВБХГТП (температура перфузата, содержащего митомицин, 40,5°C). Летальность составила 6%. Медиана выживаемости для больных с опухолями толстой

кишки - 14,6 месяцев. Отмечены значительные различия в медиане выживаемости больных без асцита и с его наличием: 27,7 и 7,6 месяцев соответственно. Полученные данные позволили авторам заключить, что циторедуктивная операция в сочетании с ВБХГТП относительно безопасна и эффективна при лечении больных с карциноматозом брюшины гастроинтестинального происхождения.

Witkamp A.J., de Bree E., Kaag M.M. et al., 2001. [32] при лечении 29 больных с карциноматозом брюшины, обусловленным колоректальным раком, применили перитонэктомию в сочетании с ВБХГТП. Летальность составила 3%, осложнения, связанные с хирургическим вмешательством, отмечены у 38% больных. 2-х и 3-х летняя выживаемость больных составила 45 и 23% соответственно. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что при лечении больных с диссеминацией по брюшине при колоректальном раке комбинация перитонэктомии с ВБХГТП более эффективна, чем обычная паллиативная операция с последующей системной химиотерапией.

Прогностические факторы, влияющие на выживаемость пациентов. Во всех исследованиях одним из важнейших прогностических факторов влияющих на выживаемость является величина перитонеального индекса рака [3].

Ретроспективный анализ, в котором принял участие 71 пациент после перенесенной циторедуктивной операции с последующей ВБХГТП дал следующие результаты. У пациентов с перитонеальным индексом рака менее 20 ед., медиана выживаемости составила 41 месяц. Если же перитонеальный индекс рака был более 20 ед., медиана выживаемости составляла 16 месяцев [33].

Если имеет место диссеминация в шесть или семь регионов живота пациенты имеют неблагоприятный прогноз с медианой выживаемости 5.4 месяца. Тогда как у пациентов с меньшим количеством пораженных областей брюшной полости, медиана выживаемости составляет 29 месяцев [33-35].

Glehen O., Cotte E., Schreiber V. et al., 2004. [36] исследовали 523 пациентов с карциноматозом брюшины колоректального генеза. Они сообщают о выживаемости 32.4 месяца у пациентов, которым выполнена циторедуктивная операция, и 8.4 месяца, когда полное удаление опухоли не представлялось возможным по каким-либо причинам.

Результаты многомерного анализа показали, что показателями, влияющими на выживаемость и риск развития рецидива заболевания являются объем и длительность оперативного вмешательства, степень поражения брюшины карциноматозом, количество наложенных кишечных анастомозов и пол пациента [38,39]. Так же установлено, что

наличие асцита или нарушение кишечной проходимости значительно снижают показатель выживаемости пациентов [31,40].

В настоящее время большинство авторов считают оправданным выполнение ВБХГТП при колоректальном раке даже при наличии резектабельных метастазов в печени, если имеются незначительные отсевы опухолевой ткани по брюшине или высок риск диссеминации по брюшине (прорастание опухоли серозной оболочки органа, местнораспространенный процесс и др.) [41-44]. В таких случаях процедура должна проводиться в адьювантном режиме.

При исследовании группы из 29 пациентов с колоректальным раком у которых имел место высокий риск развития карциноматоза брюшины выполнялась внутрибрюшинная химиогипертермическая перфузия в адьювантном режиме. При выполнении повторной (second-look) лапаротомии через 27 месяцев более чем у половины пациентов не наблюдалось признаков как местного рецидива, так и развития карциноматоза брюшины [45,46].

Качество жизни пациентов после циторедуктивной операции с ВБХГТП. В последние годы у исследователей появился повышенный интерес к оценке качества жизни больных после перенесенных циторедуктивных операций в сочетании с ВБХГТП.

McQuellon R.P., Loggie B.W., Fleming R.A. et al., 2001. [47] исследовали качество жизни 64 пациентов с различными злокачественными новообразованиями брюшной полости из которых у 16 человек имел место рак толстой кишки. Исследование проводилось в течение первого года после выполнения ВБХГТП. Качество жизни оценивали с помощью различных методик, которые включали вопросы относительно анализа различных видов повседневной деятельности, болевой чувствительности, депрессии. Так же оценивалось функциональное состояние пациента. Установлено, что до операции пациенты с асцитом имели значительно более низкое качество жизни по сравнению с пациентами без асцита. Однако, пациенты с асцитом сообщили улучшение общего качества жизни сразу после операции, тогда как пациенты без асцита сообщили о снижении качества жизни в течение первых 3 месяцев после операции.

Через год после оперативного лечения 58% пациентов оценили свое качество жизни как нормальное. В 14% наблюдений пациенты сообщили, что в послеоперационном периоде им потребовалось потратить значительное количество времени на восстановление после перенесенного лечения. В целом средние показатели оценки повседневной жизнедеятельности остаются ниже, чем у большинства здоровых людей, несмотря на

современные методы лечения и медикаментозную терапию в послеоперационном периоде.

В дальнейшем, McQuellon R.P. et al., 2003. [48] сообщили результаты исследования качества жизни 26 пациентов, которые прожили более 3-х лет после циторедуктивной операции с последующей ВБХГТП. Шестнадцать пациентов сообщили о незначительных ограничениях в повседневной деятельности, в то время как 10 пациентов описали свое здоровье как очень хорошее или отличное.

Заключение. Приведенные данные убедительно свидетельствуют об эффективности применения ВБХГТП для лечения больных с карциноматозом брюшины. Результаты лечения колоректального рака с метастатическим поражением брюшины существенно улучшились в течение последних двух десятилетий вследствие применения локорегионарной химиотерапии с гипертермией. В настоящее время ВБХГТП рассматривается как перспективный метод лечения пациентов с карциноматозом брюшины при раке толстой кишки. Этот метод должен стать стандартом для профилактики и лечения колоректального рака с поражением брюшины.

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 ВБХГТП: возраст не старше 65 лет; наличие в качестве первичной опухоли аденокарциномы органов брюшной полости; гистологически или цитологически подтвержденное наличие карциноматоза брюшины (тотальный карциноматоз не является противопоказанием к циторедуктивной операции, но при этом перитонеальный индекс рака не должен превышать 27 единиц); опухоли, прорастающие серозную оболочку кишки или местно-распространенные формы опухоли; наличие метастазов опухоли в регионарных и парааортальных лимфатических узлах; отсутствие экстраабдоминальных метастазов; удовлетворительная функция сердца, легких, почек; нормальные показатели периферической крови; согласие больного на проведение процедуры. Предложены также критерии, которые исключают проведение ВБХГТП: нерезектабельная первичная опухоль; сердечная, легочная или почечная недостаточность; заболевания центральной нервной системы (сосудистые или неопластические); наличие метастазов в других органах.

Таким образом, метод внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии обладает высокой клинической эффективностью и способствует увеличению безрецидивного периода и продолжительности жизни пациентов как после радикальных, так и после циторедуктивных

оперативных вмешательств. При всех видах опухолей раннее агрессивное воздействие при минимальной выраженности карциноматоза брюшной полости позволяет добиться наиболее существенного терапевтического результата.

Литература.

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи стран СНГ. — М., 2000. - С. 48-51.
2. Jayne D.G., Fook S., Loi C. et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer // Br. J. Surg. - 2002. - Vol.89. - P. 1545–1550.
3. Koppe M.J., Boerman O.C., Wim J.G. et al. Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. Incidence and Current Treatment Strategies // Ann. Surg. - 2006. - Vol.243, №2. - P. 212-222.
4. Chu D.Z., Lang N.P., Thompson C. et al. // Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors // Cancer – 1989. - Vol.63. – P. 364-367.
5. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O. et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study // Cancer – 2000. - Vol.88. - P. 358-363.
6. Sugarbaker P.H. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis // J. Surg. Oncol. - 2007. - Vol.95. - P. 93-96.
7. Spratt J.S., Adcock R.A., Sherrill W. et al. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines // Cancer Res. - 1980. - Vol.40. - P. 253–255.
8. Spratt J.S., Adcock R.A., Muskovin M. et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy // Cancer Res. - 1980. - Vol.40. - P. 256–260.
9. Sugarbaker P.H., Kern K., Lack E. Malignant pseudomyxoma peritonei of colonic origin: natural history and presentation of a curative approach to treatment // Dis. Colon Rectum - 1987. - Vol.30. - P. 772–779.
10. Sugarbaker P.H. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, and treatment // Langenbecks Arch. Chir. - 1988. - Vol.373. - P. 189–196.
11. Sugarbaker P.H. Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy // Cancer Treat. Res. - 1996. - Vol.81. - P. 149-168.
12. Ceelen W.P., Hesse U., De Hemptinne B. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer // Br. J. Surg. - 2000. - Vol.87. - P. 1006 –1015.
13. Jacquet P., Zhu B.W., Sugarbaker P.H. et al. Peritoneal carcinomatosis from intraabdominal

- malignancy: natural history and new prospects for management // *Acta. Belg. Chir.* - 1994. - Vol.94. - P. 191-197.
14. Осинский Д.С., Бежар А., Черный В.А. и др. Внутрибрюшная химиогипертермическая перфузия и циторедуктивная операция в лечении больных карциноматозом брюшной полости // *Онкология* - 2003. - Т.5, №1. - С. 55-62.
15. Sugarbaker P.H. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis // *Jpn. J. Clin. Oncol.* - 2001. - Vol.31. - P. 573-583.
16. Elias D. La chirurgie de reduction tumorale: mythe ou re-alite? // *J. Chir.* - 1992. - Vol.129. - P. 479-483.
17. Rampone B., Schiavone B., Martino A. et al. Current role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer // *World J. Gastroenterol.* - 2010. - Vol.16, №11. - P. 1299-1302.
18. 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.
19. Elias D.M., Sideris L. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* - 2003. - Vol.12. - P. 755-769
20. Петров В., Китаев А. Циторедуктивные операции и внутрибрюшная гипертермическая химиотерапия при лечении больных с колоректальным раком // *Медицинская газета* - 2005. - №80. - С. 3-6.
21. Fernandez-Trigo V., Stuart O.A., Stephens A.D. et al. Surgically directed chemotherapy: Heated intraperitoneal lavage with mitomycin C. In: Sugarbaker P.H. (ed.); *Peritoneal Carcinomatosis: Drugs and Diseases* // Kluwer: Boston – 1996. - P. 51-61.
22. Stephens A.D., Belliveau J., Sugarbaker P.H. Intraoperative hyperthermic lavage with cisplatin for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. In: Sugarbaker P.H. (ed.); *Peritoneal Carcinomatosis: Drugs and Diseases* // Kluwer: Boston – 1996. - P. 15-30.
23. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol.221. – P. 29-42.
24. Sugarbaker P.H. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.31. – P.573-83.
25. Sugarbaker P.H. Surgical Management of Carcinomatosis from Colorectal Cancer // *Clinics in colon and rectal surg.* – 2005. – Vol.18, №3. - P. 190-203.
26. Sugarbaker P.H. Patterns of failure following treatment of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin // *Eur. J. Cancer* – 1996. – Vol.32A, №10 – P. 1727-1733.

27. Glehen O., Peyrat A., Beaujard A.C. et al. Abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis treated by peritonectomy procedure and intraperitoneal chemohyperthermia // *Exp. Oncology* – 2000. – Vol.22. – P. 59-63.
28. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D. et al. Surgery combined with peritoneotomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P. 799-806.
29. Jacquet P., Stephens A.D., Averbach A.M. et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy // *Cancer* – 1996. – Vol.77. – P. 2622- 2629.
30. Schneebaum S., Arnold M.W., Staubus A. et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol.3. – P. 44-50.
31. Loggie B.W., Fleming R.A., McQuellon R.P. et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol.66. – P. 561-568.
32. Witkamp A.J., de Bree E., Kaag M.M. et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer // *Eur. J. Cancer* – 2001. – Vol.37. – P. 979-984.
33. da Silva R.G., Sugarbaker P.H. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. – Vol.203. – P. 878-886.
34. Verwaal V.J., van Ruth S., de Bree E. et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P. 3737-3743.
35. Elias D., Blot F., Antoun S. et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy // *Cancer* – 2001. – Vol.92. – P. 71-76.
36. Glehen O., Cotte E., Schreiber V. et al. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin // *Br. J. Surg.* – 2004. – Vol.91. – P. 747-754.
37. Sugarbaker P.H., Verwaal V.J., van Tinteren H. et al. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *J. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol.85. – P. 61-67.
38. Glehen O., Osinsky D., Cotte E. et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis:

morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol.10. – P. 863-869.

39. Stephens A.D., Alderman R., Chang D. et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique // *Ann. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol.6. – P. 790-796.

40. Shen P., Hawksworth J., Lovato J. et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol.11. – P. 178-186.

41. Verwaal V.J., van Ruth S., Witkamp A. et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin // *Ann. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol.12. – P. 65-71.

42. Elias D., Benizri E., Pocard M. et al. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol.32 – P. 632-636.

43. Kianmanesh R., Scaringi S., Sabate J.M. et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol.245. – P. 597-603.

44. Esquivel J., Sticca R., Sugarbaker P.H. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol.14. – P. 128-133.

45. Elias D., Goéré D., Di Pietrantonio D. et al. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol.247. – P. 445-450.

46. Brouquet A., Goéré D., Lefèvre J.H. et al. The second procedure combining complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for isolated peritoneal recurrence: postoperative course and long-term outcome // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol.16. – P. 2744-2751.

47. Mc Quellan R.P., Loggie B.W., Fleming R.A. et al. Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2001. – Vol.27. – P. 65–73.

48. Mc Quellan R.P., Loggie B.W., Lehman A.B. et al. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol.10. P. 155–162.