

## Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (HIPEC) в лечении интраперитонеально диссеминированного рака яичников

M. DERACO<sup>1</sup>, E. GOMEZ<sup>1</sup>, D. BARATTI<sup>1</sup>, S. KUSAMURA<sup>1</sup>, M. TER-OVANESOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение опухолей брюшины Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Милан

<sup>2</sup>Кафедра онкологии и гематологии НИРМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

### ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальный рак яичников находится на 9м месте в структуре заболеваемости и на 5м - в структуре опухолеспецифической летальности среди женщин в США. У около 75% женщин данное заболевание диагностируется на поздних стадиях с вовлечением брюшины или отдаленными метастазами (Национальная федерация акушерства и гинекологии, FIGO стадия III–IV).

Первичная хирургическая циторедукция в комбинации с химиотерапией отражают парадигму современного подхода к лечению распространенного эпителиального рака яичников (ЭРЯ). Клинические исследования показали, что использование комбинации карбоплатин+таксол внутривенно в первой линии химиотерапии дает наибольшую частоту объективного ответа. Однако по показателям отдаленной выживаемости конечные результаты остаются неудовлетворительными – только 20-30%, рецидив заболевания наступает и после полного ответа на химиотерапию. Химиотерапия второй линии улучшает выживаемость и качество жизни, но не обладает длительным лечебным эффектом, и пациенты в конечном итоге умирают от прогрессирования заболевания на фоне резистентности к химиотерапии. Неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением является другим подходом к лечению, не продемонстрировавшим улучшения отдаленных результатов в проспективных клинических исследованиях. Дополнительная послеоперационная терапия для уменьшения риска рецидива после стандартной терапии, включающая использование препаратов первой линии, высокодозную химиотерапию, облучение брюшной полости, иммунотерапию, и интраперитонеальное введение паклитаксела в монорежиме, не показала пре-

имущества в выживаемости в нескольких исследованиях третьей фазы.

**Новые направления.** Очевидно, что на сегодняшний день с целью улучшения отдаленных результатов у пациентов с ЭРЯ мы нуждаемся в изменении стратегии лечения.

Согласно данным литературы, циторедуктивная хирургия представляет наиболее значимый прогностический и клинически значимый предиктивный фактор выживаемости у пациентов со стадией III/IV ЭРЯ. Удаление всех видимых имплантов должно рассматриваться как стандарт хирургического подхода. Циторедуктивная хирургия с перитонэктомией, как результат изменения хирургической парадигмы, может драматически улучшить результаты и должна быть рекомендована при лечении ЭРЯ.

Преимущество интраперитонеальной химиотерапии в сравнении с системным введением химиопрепаратов доказано многочисленными рандомизированными исследованиями.

Несмотря на объективные показатели и обнадеживающие результаты ряда независимых рандомизированных исследований, мнение относительно интраперитонеальной химиотерапии имеет определенную долю скептицизма, основанную на технических сложностях и потенциальном риске осложнений.

По этим причинам данный метод лечения не нашел широкого применения, вопреки рекомендациям NCCN.

Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (HIPEC) сочетает в себе преимущества в фармакокинетике при внутрисполостном введении химиопрепарата (местном увеличении дозы), а также гипертермию (селективный противоопухолевый эффект метода, усиление абластического воздействия, и глубины проникновения).

## ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Циторедуктивная хирургия с перитонэктомией впервые описана Полом Шугабейкером (Sugarbaker PH. Ann Surg 1995;221:29), с небольшими техническими вариациями, отработанными в рамках 15-летнего опыта клиники Миланского университета. (Deraco et al. J Surg Oncol. 2009;100:321). Пациенты укладываются в модифицированное положение для литотомии, с выведением ягодичных складок на уровень края операционного стола, чтобы обеспечить наиболее адекватный доступ к промежности. В мочевого пузырь устанавливается трехходовой мочевого катетер для введения холодных растворов внутрипузырно во время гипертермической перфузии во избежание термического повреждения стенки мочевого пузыря. Также устанавливается назогастральный зонд большого диаметра. Выполняется полная срединная лапаротомия от мечевидного отростка до лобка.

Для коррекции раны применяется ранорасширитель Томпсона.

Кратко: целью хирургической циторедукции является удаление всех видимых опухолевых узлов путем выполнения перитонэктомии и мультивисцеральных резекций.

Процедура перитонэктомии включает обработку 6 зон:

- Правая поддиафрагмальная и париетальная перитонэктомия с удалением Глиссоновой капсулы печени;
- Левая поддиафрагмальная и париетальная перитонэктомия со спленэктомией и удалением большого сальника;
- Удаление малого сальника, бурсоментэктомия и холецистэктомия;
- Тазовая перитонэктомия, резекция сигмовидной кишки, экстирпация матки с придатками;
- Правосторонняя гемиколэктомия либо тотальная колэктомия;

Резекция желудка либо гастрэктомия

В зависимости от стадии заболевания, узлы со стенок органов также могут быть удалены при помощи электрохирургии. Ручка электрокоагулятора с шаровым наконечником используется для отделения опухолевых узлов брюшины от здоровых тканей. 2-мм шаровой электрод может быть использован для выделения узлов на поверхности органов (желудок, тонкая и толстая кишка). Когда необходима более быстрая деструкция опухолевых узлов, используется 5-мм шаровой наконечник.

**Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC).** После хирургической циторедукции устанавливаются 2 дренажа на приток (один в поддиафрагмальное пространство справа, и один глубоко в малый таз), также устанавливаются 2 дренажа на отток (один в левое поддиафрагмальное пространство, другой как можно более поверхностно в полость таза). Для постоянного мониторинга притока, оттока и внутрибрюшной температуры используется 6 термодатчиков. Кожа передней брюшной стенки временно закрывается непрерывным нейлоновым швом. HIPEC представляет собой закрытый способ ГИИХ с использованием цисплатина (40мг/литр перфузата) и доксорубицина (15мг/литр перфузата) на 90 минут при температуре 42,5°C. Пациентам старше 70 лет с сопутствующими заболеваниями или тем, кто перенес системную химиотерапию либо расширенное циторедуктивное вмешательство, выполнялась редукция дозы обоих препаратов на 30%. Объем перфузии был равен 4-6 литров, скорость потока - 700 mL/min. С целью проведения перфузии использовался аппарат Performer LRT® [RAND, Medolla (MO), Italy]. Согласно методике HIPEC, брюшная полость осушалась и брюшная стенка ушивалась после тщательной ревизии.

CRSPP в комбинации с HIPEC представляет собой комплексный подход к лечению, направленный на окончательную эрадикацию опухоли, что следует рассматривать как эффективный метод в лечении перитонеального канцероматоза. Это лечение включает в себя перитонэктомию с мультивисцеральной резекцией (удаление макроскопически видимых опухолевых узлов) и HIPEC для уничтожения микроскопической резидуальной опухоли. По нескольким причинам в последнее время отмечается рост интереса к наиболее передовому и перспективному методу лечения в случае поздних стадий ЭРЯ.

Во-первых, ЭРЯ чаще всего метастазирует по брюшине, благодаря чему возможно применение агрессивной местной терапии. Во-вторых, ретроспективный анализ и последний мета-анализ последовательно показали, что оптимальная резекция при метастатической болезни является мощной детерминантой выживаемости. В-третьих, очевидно преимущество интраперитонеальной химиотерапии перед системной, что было показано в нескольких рандомизированных исследованиях. Поэтому мы провели 2 многоцентровых исследования 2й фазы, чтобы оценить общую выживаемость после предварительного циторедуктивного вмешательства и HIPEC как первый шаг в комплексном подходе

к лечению распространенного первичного ЭРЯ или его рецидива, включающего локо-регионарное и системное лечение.

**Исследование №1:** первичное лечение III-IV стадии ЭРЯ при помощи CRSPP + HIPEC + адъювантная системная химиотерапия. (Deraco M. et Others: *Gynecologic Oncology* 122 (2011) 215–220). Женщины (26чел.) с III-IV стадией ЭРЯ были направлены в 4 итальянские клиники для проведения циторедуктивного хирургического лечения и HIPEC закрытым способом с использованием цисплатина и доксорубицина. Там им было проведено 6 курсов системной химиотерапии карбоплатин (AUC 6) + паклитаксел (175 mg/m<sup>2</sup>).

**Результаты.** Макроскопически полная циторедукция была достигнута у 15 пациенток, у 11 осталось минимальная резидуальная болезнь (очаги  $\leq 2.5$  mm). Серьезные осложнения возникли у 4х пациенток, с послеоперационной летальностью в одном случае. После средней продолжительности наблюдения на протяжении 25 мес: общая 5-летняя выживаемость составила 60,7%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 15,2% (медиана 30 мес).

**Исследование №2:** лечение рецидивного ЭРЯ при помощи CRSPP + HIPEC + адъювантная системная химиотерапия (Deraco and Others. *BJOG* 2012;119:800–809). 56 пациентам проведено 57 комбинированных процедур. Средний возраст пациенток составил 55,2 лет (интервал от 30 до 75лет). Среднее значение индекса перитонеального канцероматоза составило 15,2 (от 4 до 30).

**Результаты.** У 47 пациенток после операции

оставались микроскопические очаги резидуальной опухоли (объем циторедукции CC-0), у 7 пациенток размер резидуальных узлов составил  $< 2.5$  mm (CC-1), у одной пациентки размер резидуальных узлов составил  $> 2.5$  mm (CC-2). Серьезные осложнения возникли у 15 пациенток (26,3%), трое умерли после проведения процедуры (5,3%). Медиана наблюдения в последующее время составила 23,1 мес. Средняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составила 25.7 (95% CI 20.3–31.0) и 10.8 (95% CI 5.4–16.2) месяцев соответственно. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 23% и 7% соответственно. Независимыми прогностическими факторами, затрагивающими уровень общей выживаемости согласно многофакторному анализу являлись: статус ECOG, уровень сывороточного альбумина до операции, и объем циторедукции.

## ВЫВОДЫ

Циторедуктивная хирургия с интраперитонеальной химиотерапией и гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия обеспечивают многообещающие результаты по лечению пациенток с распространенным первичным или рецидивным ЭРЯ. Стратегия комбинированного лечения может принести пользу множеству пациенток, больше, чем стандартное циторедуктивное хирургическое лечение без гипертермической химиоперфузии. Эти данные требуют дальнейшего подтверждения в серии проспективных рандомизированных исследований.