

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.381-006.04-089.166-059:615.277.3

А.Г. Абдуллаев, Б.Е. Полоцкий, М.И. Давыдов

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ВНУТРИПОЛОСТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЗОТЕЛИОМОЙ БРЮШИНЫ. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. ОПЫТ ТОРАКАЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА РАМН

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва

В статье приведен подробный анализ непосредственных результатов лечения больных мезотелиомой брюшины, которым проводились циторедуктивные хирургические вмешательства в сочетании с внутрисполостной гипертермической химиоперфузией в торакальном отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2008 по 2013 г.

Ключевые слова: мезотелиома брюшины; внутрисполостная гипертермическая химиоперфузия; циторедуктивные хирургические вмешательства.

COMBINED OPERATIONS IN CONJUNCTION WITH INTRACAVITARY CHEMOTHERAPY FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH PERITONEAL MESOTHELIOMA. IMMEDIATE RESULTS. EXPERIENCE OF THE THORACIC DEPARTMENT OF THE N. N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER OF RAMS

A. G. Abdullaev, B. E. Polotskiy, D. M. Davydov

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

The paper presents a detailed analysis of the immediate results of the treatment of patients with peritoneal mesothelioma who underwent cytoreductive surgery combined with intracavitary hyperthermia chemoperfusion in the thoracic department of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center in the period from 2008 to 2013.

Key words: mesothelioma of the peritoneum; intracavitary hyperthermic chemoperfusion; cytoreductive surgery.

Мезотелиома является редкой опухолью с частотой 1—2 случая на 1 млн населения в мире с предполагаемым уровнем заболеваемости 200—400 пациентов ежегодно, при этом поражение плевры встречается примерно в 3 раза чаще, чем брюшины [1]. Анализ литературы последних лет показывает, что комбинированное лечение с выполнением оптимальных циторедуктивных хирургических вмешательств в сочетании с гипертермической внутрисполостной химиотерапией значительно улучшает показатели выживаемости больных мезотелиомой брюшины [2, 3]. Именно поэтому «радикальность» проведенных операций является основным фактором прогноза.

Материал и методы

В торакальном отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2008 по 2013 г. комбинированные операции в различном объеме в сочетании с гипертермической внутрисполостной химиотерапией были проведены 12 больным мезотелиомой брюшины. Средний возраст больных составил $49,7 \pm 15,4$ года (от 9 лет до 61 года). Гистологические типы мезотелиомы распределились следующим образом: у 9 боль-

ных эпителиодный тип, у 2 — высокодифференцированный сосочковый и у 1 — мультикистозный вариант.

Всем больным до обращения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина хирургическое лечение не проводилось; 4 из них получали системную полихимиотерапию — 2 — по схеме таксол + карбоплатин, 1 — таксотер + доксорубин, и у 1 пациентки схема не известна; количество курсов ПХТ варьировало от 2 до 12. Во всех случаях отмечено прогрессирование в виде продолженного роста опухоли, асцита.

Хирургический этап

Учитывая диффузный характер роста опухоли, вне зависимости от гистологического типа хирургические вмешательства были достаточно стандартизованы и подразумевали ее максимальное удаление. Все операции носили комбинированный характер, что было продиктовано стремлением к максимальному удалению опухоли. Во всех случаях проводилась перитонэктомия в зоне опухолевого поражения, удаление большого сальника, у 3 больных без сохранения артериальной аркады по большой кривизне желудка.

За основу перитонэктомии был взят способ, предложенный Р. Sugarbaker в 1998 г., операция включает в себя несколько этапов:

1. Перитонэктомия в правом квадранте брюшной полости (резекция связочного аппарата печени, перитонэктомия правого купола диафрагмы, пери-

Для корреспонденции: Абдуллаев Амир Гусейнович — научн. сотр. отд-ния хирургического торакального НИИ клинической онкологии; 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: agulsky@rambler.ru.

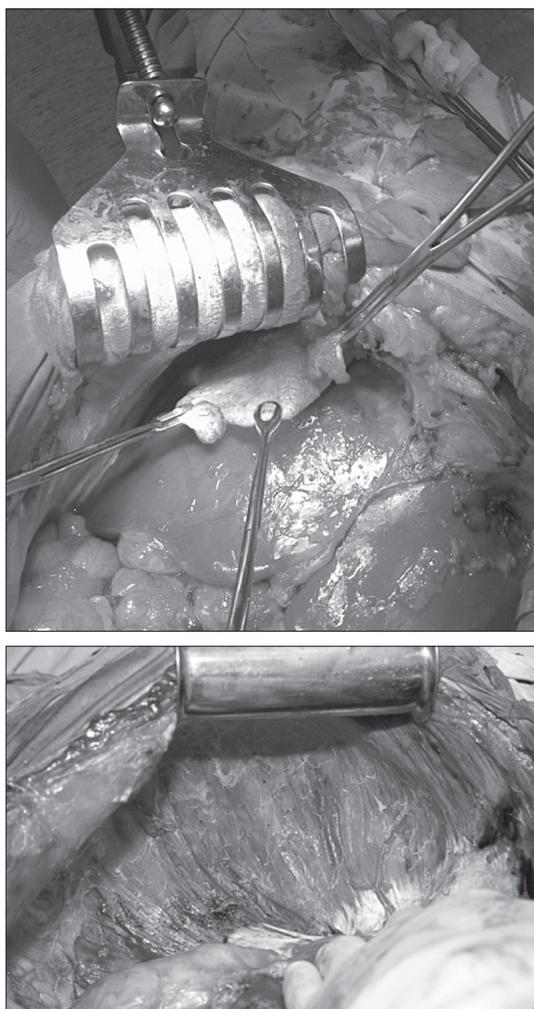


Рис. 1. Перитонэктомия в правом квадранте брюшной полости.

тонэктомия правого латерального канала) (рис. 1).

2. Перитонэктомия в левом квадранте брюшной полости (перитонэктомия левого купола диафрагмы, перитонэктомия левого латерального канала) (рис. 2).

3. Бурсоментэктомия с удалением малого и большого сальников, брюшины сальниковой сумки с возможным удалением селезенки (рис. 3).

4. Тазовая перитонэктомия (рис. 4).

Небольшие поверхностные отсевы опухоли по капсуле печени и висцеральной брюшине удалялись острым путем, либо с помощью электрокоагуляции.

Наиболее часто в объем хирургического вмешательства входила спленэктомия ($n = 5$), экстирпация матки с придатками ($n = 4$), холецистэктомия ($n = 4$), правосторонняя гемиколэктомия ($n = 3$) (см. таблицу). С целью выполнения оптимальной циторедукции в малом тазу у 2 пациентов выполнена резекция мочевого пузыря. Среднее время операции составило $396,9 \pm 82$ мин (интервал от 240 до 570 мин), кровопотеря $797,6 \pm 582$ мл (интервал от 100 до 1500 мл).

Степень интраперитонеальной диссеминации оценивалась по японской классификации, созданной для рака желудка (JGCA), P3 — у 11 пациентов, P2 — у 1 больного. Полноту циторе-

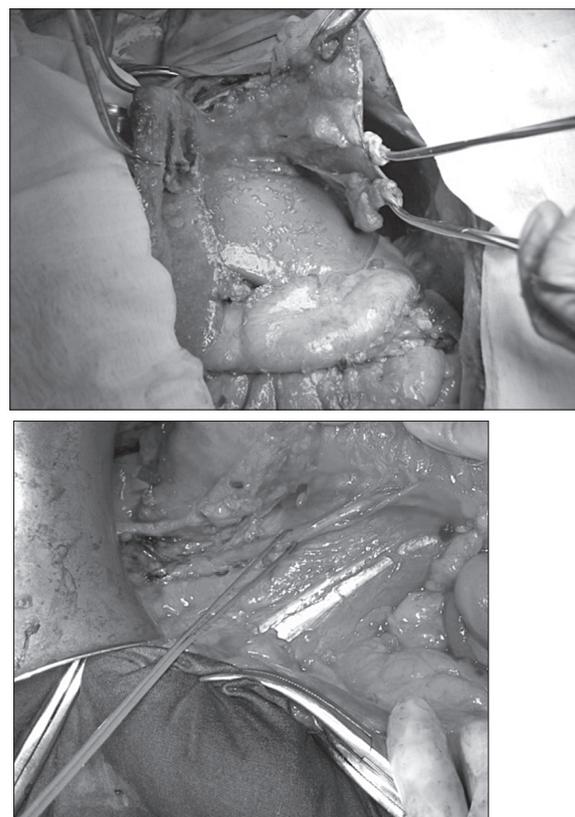


Рис. 2. Перитонэктомия в левом квадранте брюшной полости.

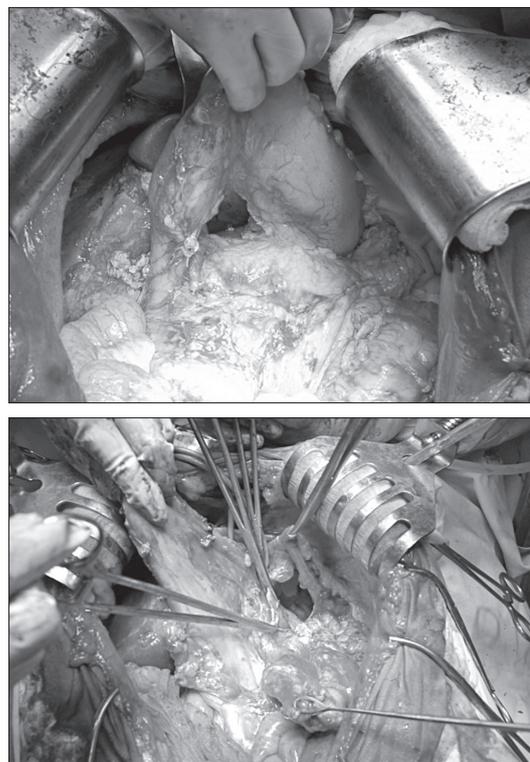


Рис. 3. Удаление большого и малого сальников.

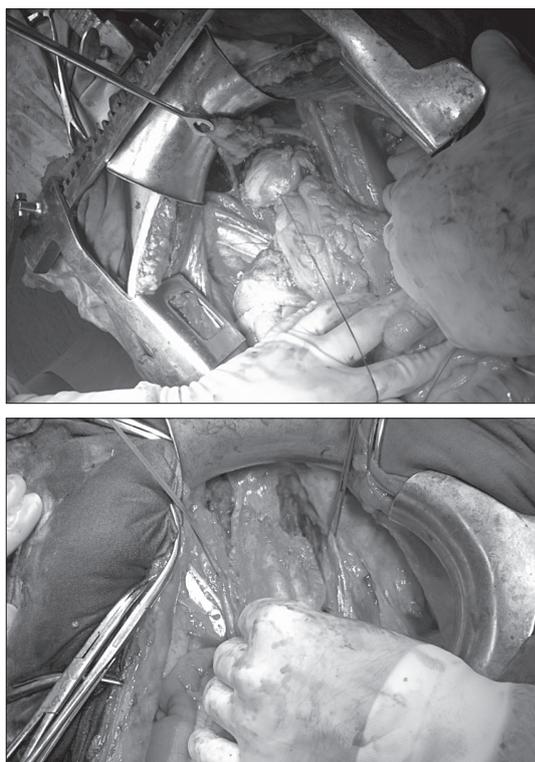


Рис. 4. Удаление брюшины с опухолью малого таза.

дукции оценивали по индексу, предложенному P. Sugarbaker (CC, Completeness of Cytoreduction, 1998). Согласно данной классификации, CC-0 обозначает максимальную циторедукцию с удалением всех видимых «на глаз» диссеминатов. CC-1 подразумевает наличие очагов менее 2,5 мм в диаметре после циторедуктивной операции. CC-2 — остаточные опухолевые очаги размерами от 2,5 мм до 2,5 см. CC-3 предусматривает наличие неудаленных метастазов более 2,5 см в диаметре. CC-0, CC-1, CC-2, CC-3 были достигнуты у 3, 6, 2 и 1 больного соответственно.

Объемы проведенного оперативного вмешательства + перитонэктомия, удаление большого сальника

Операция	Количество операций
Правосторонняя гемиколэктомия	3
Спленэктомия	5
Холецистэктомия	4
Аппендэктомия	2
Экстирпация матки с придатками	4
Резекция диафрагмы	2
Резекция мочевого пузыря	2

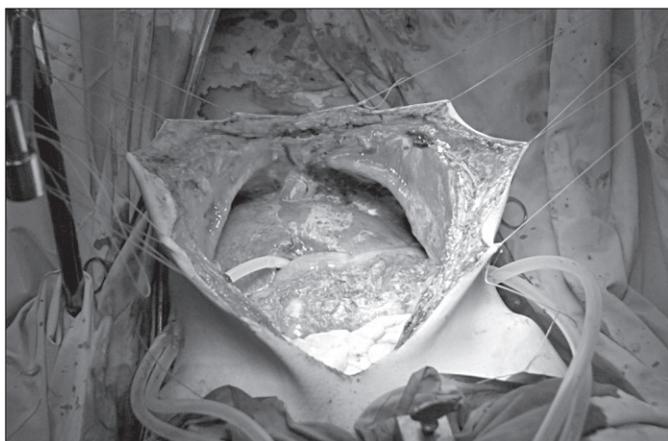
Интраперитонеальная гипертермическая химио-перфузия

На завершающем этапе операции в брюшную полость вводятся четыре дренажа для притока и оттока жидкости. Проведение перфузии возможно как в открытом, так и в закрытом контуре, в последнее время мы проводим процедуру в открытом контуре, что имеет определенное преимущество в виде более равномерного распределения раствора с цитостатиком в брюшной полости и возможности визуального контроля процедуры. С другой стороны, для поддержания минимальной разницы температуры во входящей и исходящей магистралях требуется большая скорость перфузии в связи с более высокой теплоотдачей. Помимо этого необходимо учитывать возможное влияние цитостатиков на операционную бригаду при открытом способе, несмотря на тщательное соблюдение правил техники безопасности (вытяжка, маски, отдельная утилизация одноразовых комплектов для перфузии и др.) (рис. 5).

Для перфузии мы использовали изотонический 0,9% раствор NaCl в объеме 3—5 л. Средняя температура раствора для перфузии составила $43,6 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Продолжительность перфузии 60—90 мин.

Доза цисплатина использовалась из расчета 100 мг/м^2 и вводилась в перфузирующий раствор после его разогрева до оптимальных значений (43°C).

Рис. 5. Фото гипертермической интраперитонеальной химио-перфузии в открытом и закрытом контурах.



Результаты и обсуждение

Комбинация циторедуктивной операции в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией в ряде случаев ассоциировалась с осложнениями, которые мы разделили в зависимости от причины на хирургические и вследствие химиотерапии.

Хирургические осложнения развились у 3 (25%) больных. У 1 больного на 6-е сутки была зафиксирована динамическая кишечная непроходимость. Проводились инфузионная терапия, прокинетики, очистительные клизмы. При контрольном рентгенологическом исследовании выявлена положительная динамика в виде продвижения контрастного препарата. У 1 пациента послеоперационный период осложнился инфицированным панкреатитом с некрозом хвоста поджелудочной железы после спленэктомии. Проводилась коррекция положения дренажа при фистулографии, антибактериальная терапия. Данное осложнение мы связываем с дефектом мобилизации селезеночной артерии в зоне хвоста поджелудочной железы. В одном наблюдении выявлено нагноение нижней трети послеоперационной раны на 5-е сутки. Проводилась местная терапия, в последующем сформированы вторичные швы.

Осложнения вследствие химиотерапии оценивались по шкале токсичности (критерии CTC-NCIC, Clinical Trial Centre National Cancer Institute Canada) и не были выражены. Нефротоксичность I степени была отмечена у 2 (16%) пациентов, которым в анамнезе проводилась полихимиотерапия платиносодержащими схемами. Во всех случаях нормализация показателей креатинина происходила на фоне адекватной инфузионной терапии и форсированного диуреза к 4-м суткам. Следует отметить, что в предоперационном периоде у всех пациентов проводился анализ выделительной функции почек (радиоизотопное исследование, анализ мочи по Зимницкому, клиренс креатинина), показатели мочевины и креатинина до лечения находились в пределах нормальных значений.

Заключение

Учитывая небольшое количество собственных наблюдений, мы не можем давать объективную оценку количеству осложнений. Кроме того, практически все вмешательства не могут быть стандартизованы по объему операции в связи с исходно разной степенью диссеминации. Анализ литературы показал, что частота послеоперационных осложнений после комбинации циторедуктивных операций и внутрибрюшной гипертермической химиотерапии составляет от 33 до 52,5%, с летальностью от 4,4 до 12% [4—7]. Авторы публикаций также отмечают необходимость разделения осложнений на хирургические и вследствие химиотерапии, однако практически во всех работах приводится общая частота всех осложнений и летальность, не связанная непосредственно с операцией (острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и др.). В целом большинство авторов сходится во мнении, что количество осложнений при циторедуктивных операциях в сочетании с гипертермической интраоперационной химиотерапией является приемлемым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tan G.H., Cheung M., Chanyaputhipong J., Soo K.C., Teo M.C. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal mesothelioma. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2013; 42 (6): 291—6.
2. Turner K., Varghese S., Alexander H.R. Current concepts in the evaluation and treatment of patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J. Natl. Compr. Cancer Netw*. 2012; 10 (1): 49—57.
3. Deraco M., Nonaka D., Baratti D. et al Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann. Surg. Oncol*. 2006; 13 (2): 229—37.
4. Glehen O., Mohamed F., Sugarbaker P.H. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy. *Ann. Surg*. 2004; 240 (2): 278—85.
5. Canda A.E., Sokmen S., Terzi C. et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol*. 2013; 20 (4): 1082—7. doi: 10.1245/s10434-012-2853-x. Epub 2013 Mar 2.
6. Robella M., Vaira M., Marsanic P. et al. Treatment of pseudomyxoma peritonei with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): a single center experience. *Minerva Chir*. 2013; 68 (6): 569—77.
7. Беляев А.М., Багненко С.Ф., Рухляда Н.В. *Внутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости. Монография.* СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007.

REFERENCES

1. Tan G.H., Cheung M., Chanyaputhipong J., Soo K.C., Teo M.C. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal mesothelioma. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2013; 42 (6): 291—6.
2. Turner K., Varghese S., Alexander H.R. Current concepts in the evaluation and treatment of patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J. Natl. Compr. Cancer Netw*. 2012; 10 (1): 49—57.
3. Deraco M., Nonaka D., Baratti D. et al Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann. Surg. Oncol*. 2006; 13 (2): 229—37.
4. Glehen O., Mohamed F., Sugarbaker P.H. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy. *Ann. Surg*. 2004; 240 (2): 278—85.
5. Canda A.E., Sokmen S., Terzi C. et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol*. 2013; 20 (4): 1082—7. doi: 10.1245/s10434-012-2853-x. Epub 2013 Mar 2.
6. Robella M., Vaira M., Marsanic P. et al. Treatment of pseudomyxoma peritonei with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): a single center experience. *Minerva Chir*. 2013; 68 (6): 569—77.
7. Belyaev A.M., Bagnenko S.F., Ruhladya N.V. *Intraperitoneal chemotherapy of malignant tumors of the abdomen. [Vnutribryushinnaya khimioterapiya zlokachestvennykh opukholey bryushnoy polosti.]* St. Petersburg: ELBI-SPb; 2007. (in Russian)

Поступила 22.01.14
Received 22.01.14