

# Циторедукция с интраоперационной гипертермической химиоперфузией как признанный метод эффективного лечения больных с перитонеальным карциноматозом при раке толстой кишки

В. ГУЩИН<sup>1</sup>, М.Д. ТЕР-ОВАНЕСОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute for Cancer Care at Mercy, Балтимор, США

<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И.Пирогова, КБ УДП РФ, Москва

## ОБЗОР МИРОВОГО ОПЫТА

Больные с колоректальным раком и синхронным перитонеальным канцероматозом всегда считались трудными для лечения: продолжительность их жизни ограничена, функциональный статус невысок, химиотерапия неэффективна и часто невозможна из-за частичной или полной многоуровневой кишечной непроходимости. Это мнение нашло подтверждение в клиническом исследовании EVOCAPE 1<sup>1</sup> и в анализе сингапурской базы данных больных с метастатическим раком толстой кишки.<sup>2</sup> В эру 5-фторурацила и лейковорина средняя выживаемость таких больных составляла от 5 до 7 месяцев, а пациентов, переживших 5 лет, не было.

Существует пока единственный анализ результатов лечения больных с колоректальным перитонеальным канцероматозом с проведением современных схем химиотерапии с применением оксалиплатина и иринотекана.<sup>3</sup> Данные были суммированы из двух крупных рандомизированных исследований больных с метастатическим колоректальным раком. Больные с перитонеальным карциноматозом имели худшую медиану выживаемости по сравнению с больными с другими локализациями метастазов (печень, лёгкие) 12,7 мес. против 17,6 мес. ( $p < 0.001$ ). Больные с изолированным перитонеальным канцероматозом встречались крайне редко: всего 44 больных из 2101 (2,1%). Схемы лечения с иринотеканом ассоциировались с худшей выживаемостью, чем схемы с оксалиплатином. Медиана выживаемости без прогрессии опухоли у больных с канцероматозом была 5,8 мес. против 7,2 мес. у больных с другими локализациями метастазов. Авторы исследования отметили, что, поскольку

больные с симптоматическим канцероматозом (например, с непроходимостью, напряженным асцитом) не участвовали в этих исследованиях по условиям включения, то полученные результаты скорее более оптимистичны, чем это встречается в реальной практике. Таким образом, даже с современной химиотерапией у больных с перитонеальным карциноматозом наблюдается статистически и клинически значимая худшая выживаемость, и практически отсутствует пятилетняя выживаемость, составляющая лишь 4,1%.

В начале восьмидесятых годов прошлого столетия доктор Пол Шугабейкер (Dr. Paul Sugarbaker) подошёл к перитонеальному канцероматозу как к местнораспространённому интраперитонеальному, а не метастатическому процессу.<sup>4,5</sup> Биологической моделью такого подхода послужили опухоли червеобразного отростка, приводящие к псевдомиксому брюшины. При этом заболевании опухолевые клетки распределяются с током перитонеальной жидкости в отделы брюшной полости в предсказуемом порядке: в большой сальник, брюшину диафрагмы, по поверхности кишки в илео-цекальном отделе и в малом тазу. Такие опухоли редко метастазируют в лимфатические узлы, в печень и лёгкие, а системная химиотерапия неэффективна в этих случаях. Некоторые колоректальные карциномы обладают схожей биологией. По этой причине метод агрессивной циторедуктивной хирургии с интраоперационной внутрибрюшинной химиотерапией, хорошо зарекомендовавший себя в лечении псевдомиксомы, был распространён и на лечение колоректального рака с перитонеальным канцероматозом. Уже в одной из первых публикаций были приведены следующие результаты: средняя выживаемость больных с

перитонеальным канцероматозом составляла 16 месяцев, трёхлетняя выживаемость – 36%; малая степень поражения брюшины и полная циторедукция ассоциировались с лучшей долгосрочной выживаемостью.<sup>6</sup>

Основные принципы комбинированного лечения перитонеального карциноматоза следующие. Отбор пациентов проводится с учетом хорошего функционального статуса, при отсутствии паренхиматозных гематогенных и внебрюшинных метастазов. Оперирующий хирург имеет достаточный опыт и стремится к выполнению полной адекватной циторедукции, без наличия визуально определяемой остаточной опухоли либо при остаточных очагах менее 1-2 мм (глубина пенетрации внутрибрюшинной химиотерапии при гипертермической химиоперфузии). Опухоль удаляется методом перитонэктомии с возможными мультиорганными резекциями: тонкой и толстой кишки, бурсоментэктомией, спленэктомией, холецистэктомией, удалением капсулы печени.<sup>7</sup> Послеоперационное качество жизни больного обеспечивается сохранением достаточной длины тонкой кишки с минимизацией риска послеоперационных осложнений. Степень поражения брюшины определяется интраоперационно: брюшная полость разделяется на 13 зон и степень распространенности оценивается по каждой зоне в интервале от 0 до 3 (в зависимости от размера опухолевых имплантов). Индекс перитонеального канцероматоза суммирует с учетом всех коэффициентов (от 0 до 39). По мнению многих авторов индекс перитонеального канцероматоза является наиболее точной количественной оценкой поражения брюшины, характеризующейся прогностической значимостью.<sup>8</sup>

Первые результаты голландского рандомизированного исследования были опубликованы в 2003 году.<sup>9</sup> Сто пять больных с перитонеальным колоректальным канцероматозом были рандомизированы в группу стандартной химиотерапии (5-фторурацил и лейковорин, иринотекан у шести больных) и в экспериментальную группу циторедуктивной хирургии и внутрибрюшинной химиотерапии (открытый метод проведения процедуры, температура > 40 градусов, Митомин С 17,5 мг/м<sup>2</sup> +8,8 мг/м<sup>2</sup> каждые 30 мин внутрибрюшинно). До проведения рандомизации все больные были признаны кандидатами для циторедукции, т.е. на основании клинического обследования и компьютерной томографии хирурги сочли возможным полное удаление всей видимой опухоли. Средняя продолжительность операции – около 10 часов, средняя кровопотеря

– 4 литра, среднее количество анастомозов – 2, продолжительность госпитализации после циторедукции и процедуры ГИИХ составила 29 дней. Послеоперационная летальность составила 8%. У большинства больных полной циторедукции достичь не удалось (31 из 49 – 63%). Средняя выживаемость больных после циторедукции и внутрибрюшинной химиотерапии составляла 22,4 месяца против 12,6 месяцев у больных со стандартной химиотерапией (p = 0,032). У больных после полной циторедукции выживаемость была наивысшей и составила 32 месяца.

Через пять лет были представлены обновлённые данные того же рандомизированного исследования, где сохранилась значимая разница специфической выживаемости, а пятилетняя выживаемость больных, у которых была выполнена полная циторедукция, достигла 45%.<sup>10</sup>

В 2009 году метанализ клинических исследований был представлен Австралийскими авторами.<sup>11</sup> В него вошли данные из голландского рандомизированного исследования, французского рандомизированного исследования (не набравшего достаточного количества больных)<sup>12</sup>, ретроспективный сравнительный анализ французской группы исследователей (с современной химиотерапией в стандартной группе и медианой выживаемости 23,9 мес. против 62,7 мес. у больных после полной циторедукции)<sup>13</sup>, аналогичное скандинавское клиническое исследование (14 мес. против 32 мес.)<sup>14</sup>. По результатам мета-анализа циторедукция с интраоперационной химиотерапией у больных с перитонеальным канцероматозом ассоциировалась со значительным увеличением общей выживаемости по сравнению с паллиативным лечением (p<0,0001). Послеоперационная летальность составляла 3%, тяжелые осложнения – 30%, 1-, 3-, 5-летняя общая выживаемость составляла соответственно 81%, 41% и 27%, а средняя выживаемость – 30 месяцев. По общим данным обсервационных исследований средняя продолжительность жизни варьировала от 12 до 60 месяцев, усреднённая 1-, 3-, 5-летняя выживаемость была 76%, 36%, 19%. Осложнения встречались от 15% до 76% случаев, а летальность составляла от 0 до 12%. Во многом благодаря приведённым в этом мета-анализе результатам циторедукция с гипертермической интраоперационной химиоперфузией стала одним из стандартных методов лечения больных с колоректальным перитонеальным канцероматозом в Австралии.

Ещё два сравнительных анализа было приведено после австралийского мета-анализа. В обоих исследованиях больные получали совре-

менную системную химиотерапию с таргетными препаратами. Группа Питсбургского университета привела среднюю продолжительность жизни у больных, получавших только химиотерапию - 16,8 мес. против 34,7 мес. у больных, после циторедукции с интраоперационной и системной химиотерапией.<sup>15</sup> Австралийские хирурги сравнили результаты паллиативного и циторедуктивного лечения у больных с колоректальным перитонеальным канцероматозом в эру современной системной химиотерапии.<sup>15,16</sup> Средняя продолжительность жизни у больных первой группы составляла лишь 9 мес., у второй – 38 мес. ( $p < 0.001$ ), причём клинически значимая разница сохранялась, если больные были стратифицированы по объёму поражения брюшины.

Самый важный вывод очевиден из подавляющего большинства публикаций на тему циторедуктивной хирургии при колоректальном канцероматозе - во время проведения операции (начиная с отбора пациентов) необходимо добиться полного удаления видимой опухоли, или полной циторедукции СС-0, что, конечно же, достигается путем тщательного отбора кандидатов на выполнение подобных комбинированных вмешательств<sup>16-26</sup>. Только в этом случае средняя продолжительность жизни пациентов превышает средние показатели выживаемости при проведении консервативной терапии и достигает интервала 24-60 месяцев. У больных с неполной циторедукцией сохраняется ожидаемый неблагоприятный прогноз средней продолжительности жизни лишь в интервале от 5 до 12 месяцев.

В настоящее время наблюдается тенденция не только использования новых методов диагностики, например генотипирование опухолей<sup>27</sup>, для улучшения подбора больных в группе циторедукции, но и расширение показаний к этой операции. Так многие онкохирурги уже не считают резектабельные метастазы в печени противопоказанием к циторедукции у некоторых больных с перитонеальным канцероматозом.<sup>17,18,26</sup>

Профилактическое использование внутрибрюшинной химиотерапии у пациентов со II и III стадией колоректального рака заслуживает особого внимания. Японские авторы<sup>28</sup> вводили митомицин С при температуре тела на один час после удаления опухоли больным с положительными смывами из брюшной полости (у одной трети больных с положительными смывами разовьётся перитонеальный канцероматоз). 52 больных были произвольно разделены на две группы по выбору хирурга (31 пациенту вводился 20 мг Митомицина С в 500 мл физраствора один час, а 21 пациенту – плацебо). Демографи-

чески и по характеристикам опухоли эти группы больных практически не отличались (за исключением венозной инвазии, встречавшейся чаще у первой группы больных). У больных с интраперитонеальной химиотерапией перитонеальный канцероматоз развивался достоверно реже, а пятилетняя выживаемость была 88% против 40% у больных, которым лаваж не проводился.

Два вывода можно сделать из этой публикации. Первое - перитонеальный канцероматоз при колоректальном раке – это региональное распространение опухоли, с возможностью проведения агрессивного лечения. Второе - внутрибрюшинная химиотерапия может предотвратить перитонеальное метастазирование, что необходимо учитывать у пациентов с признаками высокого риска прогрессирования болезни.

Не следует забывать, что приведённые данные получены из высокоспециализированных центров по циторедуктивной хирургии, занимающихся этим вопросом не одно десятилетие. Определение показаний к циторедукции, правильный отбор больных для этой операции – весьма сложный и субъективный процесс, основанный на индивидуальном опыте и анализе материала. Хорошо известно, что компьютерная томография, особенно, если исследование проводится радиологом без опыта, часто недооценивает степень поражения брюшины и внутренних органов.<sup>29</sup> Более того, онкохирурги часто высказывают разное мнение по поводу прогнозируемой возможности полной циторедукции. По результатам выживаемости и частоты осложнений, многие центры выбирают индекс перитонеального карциноматоза, выше которого, попытка циторедукции прекращается, тогда как в других центрах хирурги больше ориентируются на свой хирургический опыт, оценивая возможность полного удаления видимой опухоли, и не используют индекс от 13 до 20 как абсолютное противопоказание к операции. Кроме того, неизвестно, насколько оценка индекса перитонеального канцероматоза конкордантна возможностям разных хирургов и центров. Эти обстоятельства должны быть хорошо известны медицинским и хирургическим онкологам при чтении научной литературы по этой теме и при оценке представляемых данных. Они затрудняют сравнение результатов между разными центрами, но не должны быть непреодолимым препятствием при общении между специалистами. Напротив, специалисты, участвующие в лечении больных с колоректальным перитонеальным канцероматозом должны хорошо понимать друг друга, для того, чтобы предложить больному

рациональный план лечения с разумной степенью риска, не лишая его шанса на многолетнюю выживаемость и социальную реабилитацию. Отработка и стандартизация вопросов оценки перитонеального канцероматоза при колоректальном раке, по-прежнему, остается открытым и крайне актуальным вопросом клинической онкологии, требующим дальнейшей отработки в проспективных рандомизированных исследованиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88:358-363.
2. Jayne DG, Fook S, Loi C et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89:1545-1550.
3. Franko J, Shi Q, Goldman CD et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol*. 2012;30:263-267.
4. Sugarbaker PH. A perspective on clinical research strategies in carcinoma of the large bowel. *World J Surg*. 1991;15:609-616.
5. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg*. 1994;219:109-111.
6. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 1995;221:124-132.
7. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Cancer Treat Res*. 2007;134:247-264.
8. Portilla AG, Shigeki K, Dario B et al. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol*. 2008;98:228-231.
9. Verwaal VJ, van RS, de BE 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;21:3737-3743.
10. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2426-2432.
11. Cao C, Yan TD, Black D et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2152-2165.
12. Elias D, Delpero JR, Sideris L et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:518-521.
13. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009;27:681-685.
14. Mahteme H, Hansson J, Berglund A et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer*. 2004;90:403-407.
15. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2010;116:3756-3762.
16. Chua TC, Morris DL, Saxena A et al. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multi-center study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1560-1567.
17. Elias D, Gilly F, Boutitie F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010;28:63-68.
18. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM 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;245:597-603.
19. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:147-152.
20. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3284-3292.
21. 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;91:747-754.
22. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1341-1346.
23. Verwaal VJ, van RS, Witkamp A et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:65-71.
24. Yan TD, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? *Ann Surg*. 2008;248:829-835.
25. Vaira M, Cioppa T, D'Amico S et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colonic cancer by cytoreduction, peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Experience of ten years. *In Vivo*. 2010;24:79-84.
26. Cavaliere F, De SM, Virzi S et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive

surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:148-154.

27. Levine EA, Blazer DG, III, Kim MK et al. Gene expression profiling of peritoneal metastases from appendiceal and colon cancer demonstrates unique biologic signatures and predicts patient outcomes. *J Am Coll Surg.* 2012;214:599-606.

28. Noura S, Ohue M, Shingai T et al. Effects of intra-

peritoneal chemotherapy with mitomycin C on the prevention of peritoneal recurrence in colorectal cancer patients with positive peritoneal lavage cytology findings. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:396-404.

29. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol.* 2010;102:565-570.