

# ИЗОЛИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ПЕРФУЗИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ТАЗА

Т.К. Харатишвили, Д.В. Мартынков, Б.Ю. Бохян, А.А. Феденко, А.П. Николаев, М.Д. Алиев  
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

*Ключевые слова:* изолированная перфузия таза, рецидив, саркома мягких тканей, колоректальный рак

Методика изолированной тазовой перфузии позволяет создать высокую концентрацию химиопрепаратов в полости малого таза. Используется при местно-распространенных саркомах мягких тканей, рецидивирующем местно-распространенном колоректальном раке или гинекологической онкопатологии, часто после ранее проведенного комбинированного лечения, включающего химио- и лучевую терапию. При тазовой перфузии используются различные схемы химиопрепаратов, однако включение мелфалана, особенно в сочетании с фактором некроза опухоли, обеспечивает уровень объективных ответов, сопоставимый с результатами изолированной перфузии конечностей. Техника тазовой перфузии улучшается со временем: применяются компрессионные средства, накладываемые выше проекции бифуркации подвздошных сосудов для создания максимальной изоляции региона, совершенствуются сосудистые доступы, подбирается наиболее эффективная комбинация химиопрепаратов. В настоящее время за рубежом проводятся исследования, в том числе рандомизированные, для определения возможностей тазовой перфузии при лечении сарком и карцином таза.

Местно-распространенные саркомы мягких тканей, карциномы тазовых органов, их рецидивы, особенно расположенные пресакрально, ранее подвергавшиеся оперативному вмешательству, могут привести к необходимости выполнения эвисцерации таза. В некоторых случаях хирургическое вмешательство невозможно, что приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания. Такие локальные рецидивы часто нечувствительны к химиотерапии, так как развиваются в ранее облученной зоне, кроме того, пациенты уже получали одну или несколько линий лекарственного лечения. Одной из возможных попыток терапии является идея регионального введения химиопрепаратов для исключения преобразования их в печени и повышения концентрации в компрометированном регионе. Изолированная химиотерапевтическая перфузия конечности при местно-распространенных саркомах мягких тканей и метастатической меланоме с использованием мелфалана и фактора некроза опухоли показала хорошие результаты (около 85% объективных ответов). Работы по изучению и совершенствованию перфузии таза продолжаются с заметными успехами за последнее время.

Изолированная регионарная химиотерапевтическая перфузия была разработана в 1960-х годах [1]. Методика была основана на принципах, которые

были разработаны при операциях на сердце. Изоляция анатомического сегмента (конечность или орган) с искусственным кровообращением, с последующей отмывкой перфузионного контура растворами или гемофильтрацией до восстановления нормального кровообращения позволяет вводить дозы препаратов выше в 15–25 раз, чем при системном введении. Эта процедура отличается от внутриартериальной химиотерапии, которая позволяет использовать эффект высокой концентрации препарата, но не позволяет использовать дозы, превышающие максимально переносимые. Ведь, несмотря на эффект первого прохождения, большинство химиопрепаратов возвращается в общую циркуляцию, создавая системную токсичность. Как и другие виды хирургического вмешательства, изолированная регионарная перфузия добилась огромного прогресса за последние 40 лет, особенно с добавлением гипертермии, упрощением схем контроля сброса в системный кровоток, включением новых препаратов.

Фактор некроза опухоли был открыт в 1975 году [2]. Это эндогенный фактор, особенно активный при воспалении, со способностью некротизировать опухолевые клетки. Позднее было обнаружено два механизма действия препарата: высокие дозы ФНО обладали цитотоксическим действием на опухолевые клетки, однако более важным эффектом явилось влияние на опухолевую сосудистую сеть.

В 1985–1990 гг. проводились исследования по определению максимально переносимой дозы ФНО при различных типах опухолей. Частота объективного ответа не превышала 10%, поэтому препарат не

*Адрес для корреспонденции*

Мартынков Дмитрий Владимирович  
E-mail: generaloncology@rambler.ru

был рекомендован к использованию в монорежиме. Однако продолжилось изучение эффективности комбинаций ФНО с другими типами химиопрепаратов. Сочетание с алкилирующими препаратами стали использовать при регионарном воздействии. В 1992 г. Lejeune и Lienard сообщили о 89% объективном ответе при использовании ФНО, мелфалана и интерферона-гамма [3]. В 1996 г. Эггермонт сообщил о результатах европейского многоцентрового исследования на 186 пациентах с саркомой конечностей, которым планировалась ампутация. Частота объективных ответов составила 75%, полных ответов – 28% [4].

Идея заключалась в использовании высоких доз ФНО с мелфаланом в варианте изолированной регионарной перфузии. На основании проведенных в Европе мультицентровых исследований ФНОα был разрешен к клиническому применению и зарегистрирован в Европе для лечения сарком конечностей в варианте изолированной регионарной хемоперфузии в 1998 году.

Эмпирически дозы ФНОα были зафиксированы на уровне 4 мг для нижних конечностей и 3 мг для верхних конечностей, что в 10 раз превышает максимально допустимую дозу. Использование TNFα в высоких дозах требует (из-за сердечно-сосудистых осложнений) использования постоянного радиоизотопного контроля утечки химиопрепаратов в общий кровоток для возможности коррекции параметров перфузии или анестезиологического пособия в случае необходимости. Он осуществляется путем введения в перфузионный контур меченного технецием радиоактивного альбумина (или суспензии меченых эритроцитов) и неинвазивного замера радиоактивности в проекции сердца.

В дальнейшем в рандомизированных исследованиях пациентов с местно-распространенной саркомой конечности проводилось сравнение 4 различных доз ФНО для определения эффективности и токсичности [5]. В 2005 г. было показано, что одного миллиграмма достаточно для достижения такого же количества полных ответов, как и при высоких дозах [6]. Влияние же утечки в данном случае ниже, что может упростить и снизить технологические риски.

### Разработка методики тазовой перфузии

Последовательно появлялись и в настоящее время существуют 4 различных метода доставки химиопрепаратов в область таза:

- интрааортальная инфузия с циркуляторным блоком в аорте;
- интрааортальная инфузия с циркуляторным блоком в нижней полой вене;
- интрааортальная инфузия с циркуляторным блоком в аорте и нижней полой вене (гипоксическая тазовая перфузия);
- гипоксическая перфузия с турникетами на нижних конечностях и в некоторых случаях с хемофильтрацией.

Группы исследователей использовали вышеуказанные способы доставки химиопрепаратов в зону таза при разных нозологиях, стараясь добиться максимальной концентрации лекарств в зоне перфузии.

Усовершенствование, предложенное французскими учеными, было в том, чтобы полностью изолировать перфузируемый круг таза [7]. С этой целью накладывались турникеты на основания бедер, а выше проекции бифуркации аорты вокруг туловища накладывался компрессионный аппарат G-suit (используется летчиками для ограничения перераспределения крови при перегрузках). Данное решение было опробовано в эксперименте на животных. Проводилась оценка эффективности изоляции кровотока в тазу с разными цифрами давления в G-suit от 40 до 125 мм рт. ст. После инъекции контрольного препарата выполнялся забор крови из компартментов. Среднее соотношение концентраций между двумя отсеками было 43. Через 30 мин соотношение концентраций было 4 и 9,7 для давления 40 и 125 мм рт. ст. Соотношение площади под кривой для препарата было 5,92 и 14,93 при давлении 40 и 125 мм рт. ст. Утечка через 30 мин при разном давлении G-suit была 18 и 7% соответственно. Таким образом, было доказано, что использование G-suit позволило достичь более высокой концентрации препарата в тазовом отделе без значимой утечки. Это техническое усовершенствование позволило в дальнейшем проводить тазовые перфузии с использованием низких доз ФНО.

Тазовая перфузия у человека представляет собой сочетание техники стоп-флоу и использование G-suit (см. рисунок). После наложения G-suit выше пупка проводится тест на раздувание для определения гемодинамической и биологической переносимости максимального уровня пережатия (для уменьшения утечки). Он повторяется после перекрытия аорты и НПВ перед началом работы АИК. Осуществляется хирургический доступ к сосудам в в/3 бедра. Вводятся баллоны размерами 13–33 мм в аорту и НПВ. Под рентген-контролем они позиционируются в нужное место, проводится контроль точного и тесного прилегания баллона к стенке сосуда. Проверка полного пережатия производится путем введения в аорту контраста и определения отсутствия тока крови ниже баллона. Также проверяется отсутствие тока крови по вене. Необходимый размер баллона определяется по данным КТ или МРТ. Наиболее проксимально на конечности накладываются турникеты. АИК подключается к обеим линиям – артериальной и венозной. Используется оксигенатор с двумя теплообменниками. Работа АИК начинается после перекрытия магистральных сосудов баллонами, надувания G-suit, турникетов. Скорость перфузии устанавливается на уровне 150 мл/мин [12].

При тазовой перфузии различными группами исследователей использовались разные схемы и

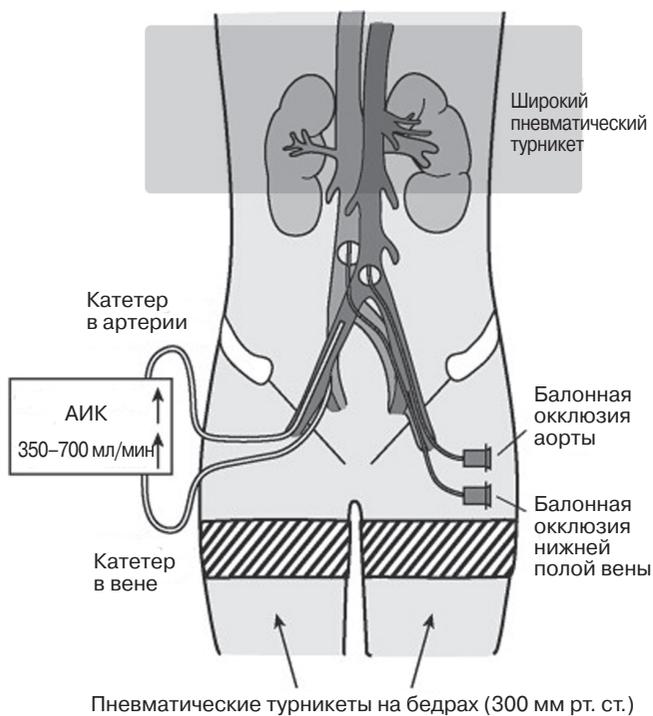


Рисунок. Схема изолированной перфузии таза

комбинации химиопрепаратов. Основная когорта больных с распространенным колоректальным раком получала сочетание митомицина С с 5-ФУ, цисплатином, доксорубицином. В исследованиях Bonvalot с соавторами представлена группа пациентов с саркомами мягких тканей и был использован следующий режим: при Т 0: введение ФНО $\alpha$ =0,3 мг (фиксированная доза). При Т+5 мин: введение мелфалана =1,5 мг/кг. Общее время перфузии составляет 30 мин [12]. Затем выполняется промывка контура и полости малого таза, удаляются баллоны, восстанавливается целостность сосудистой стенки, производится ушивание послеоперационной раны.

### Результаты использования методики изолированной перфузии таза

Самое крупное исследование было выполнено Wanebo Н.Ж. с соавторами (2008) [8] у 49 пациентов с местно-распространенным колоректальным раком. Им выполнялась перфузия с: паклитаксел 30 мг/м<sup>2</sup>, 5-Фторурацил (5-ФУ) 1500 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 60–100 мг/м<sup>2</sup> или оксалиплатин 60–130 мг/м<sup>2</sup> и митомицин С (10–15 мг/м<sup>2</sup>). Объективный ответ наблюдался у 14 из 26 пациентов, у которых это было в качестве неoadъювантной терапии. Медиана выживаемости была 26 мес у 7 пациентов, которым выполнена R0 резекция. 18 мес – у тех, у кого наблюдался ответ, но не было операции. 8 мес – у не ответивших на лечение. В паллиативной группе у 17 из 23 (74%) пациентов было значимое снижение симптоматики (большей и других симптомов, обусловленных опухолью). Медиана выживаемости у этой группы была 11 мес.

Pohlen U. с соавторами в 2007 г. в Германии использовал комбинацию митомицина С 10 мг/м<sup>2</sup>, 5-ФУ 1 г/м<sup>2</sup>, цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> при лечении местно-распространенного колоректального рака, рака мочевого пузыря. В 37,3% достигнут частичный эффект. Не было отмечено выраженной системной или локальной токсичности, технических сложностей [9].

Strocchi E. [10] из университета Болоньи в 2004 г. опубликовал результаты лечения 10 пациентов с нерезектабельным рецидивным колоректальным раком с помощью методики тазовой перфузии. Были использованы митомицин С 20 мг/м<sup>2</sup> и доксорубицин 75 мг/м<sup>2</sup> (у 8 пациентов) или эпирубицин 75 мг/м<sup>2</sup> (у 2 пациентов). Перфузия проводилась в течение 20 мин. Во время выполнения не было отмечено технических или гемодинамических осложнений, не было смертельных случаев во время или после операции. Средние уровни концентрации препаратов были выше, чем в 21,6 раза в периферической крови у митомицина, и в 17,2 раза у доксорубицина. Были отмечены минимальные системные и локальные побочные эффекты. Наблюдались 1 полный патологический ответ, 2 частичных ответа. Редукция боли отмечена у 8 из 10 пациентов, медиана выживаемости 12 мес (8–31).

С 2004 года во Франции Bonvalot с соавторами [11] проводится исследование фазы I/II с использованием низких доз TNF $\alpha$  (0,3 мг) и мелфалана (1,5 мг/кг) при местно-распространенной саркоме мягких тканей, рецидивирующем раке шейки матки, колоректальном раке. Тазовая перфузия с АИК была выполнена в условиях гипертермии (38 °С) с использованием G-suit и турникетов на нижних конечностях. В исследование были включены 27 пациентов, подлежащих оценке. Выводы об эффективности лечения были сделаны при достижении более 30% полных ответов (и неэффективности, если бы они были менее 10%). МРТ тазовой области проводилась до и через 2 мес после перфузии. Для оценки ответа были использованы следующие критерии: более 90% некроза = полный ответ, более 50% некроза = частичный ответ, менее 50% некроза = стабилизация, увеличение размера = прогрессия. Результаты в плане полных ответов очень интересны – у 7 пациентов отмечен полный ответ, что уже позволяет сделать вывод об эффективности лечения (более 6 RC, т.е. более 30%). Некоторые пациенты избежали калечащей операции. Эффективность тазовой перфузии в этом исследовании совпадает с данными изолированной перфузии конечностей. Разница в большей эффективности по сравнению с другими сообщениями, вероятнее всего, обусловлена добавлением ФНО [12].

Последние данные группы Bonvalot и соавторов получены в 2012 г. [13]. На тот момент в исследование были включены 27 пациентов (17 с карциномой, 4 – саркома/меланома, 6 – эндокринные опухоли).

Трем больным по решению врачебного консилиума планировалась экзартикуляция, 11 – экзентерация органов таза, 13 признаны нерезектабельными. ФНО $\alpha$  (300 мг) добавлялся в перфузат, затем через 5 мин мелфалан 1,5 мг/кг. После 30 мин перфузии производилось отмывание растворами. Утечка в системный кровоток непрерывно контролировалась радиоизотопным методом. Тазовое/системное отношение мелфалана/ФНО/Тс 99m было 14,2; 7; 3,6. Получены данные о 30% полных ответов, 30% частичных ответов, 19% стабилизации и 15% прогрессии (по МРТ). Процент некроза до-/после тазовой перфузии, по данным гистологии, был 10/70%. Медиана общей выживаемости – 17 мес. 1-летняя общая выживаемость – 67%, безрецидивная выживаемость – 30%, уровень локального рецидива – 57%, уровень метастазирования – 26%.

Полученные результаты оказались весьма обнадеживающими: лечение хорошо переносилось без хирургических, гемодинамических осложнений во время процедуры (увеличение сердечного выброса, системного артериального давления и т. д.). Послеоперационных осложнений также не наблюдалось. Токсичность в основном была гематологической, которая легко корректировалась.

По данным литературы, использование изолированной химиотерапевтической тазовой перфузии показало хорошие результаты при сравнении с историческим контролем (изолированная перфузия конечности). Продолжаются работы по исследованию данной методики при лечении распространенных сарком и карцином таза.

Таким образом, изолированная химиотерапевтическая тазовая перфузия представляется доступной и, при наличии соответствующего опыта, технически осуществимой методикой в специализированных клиниках. Особый интерес имеет изучение эффективности и токсичности данного метода при лечении неоперабельных распространенных сарком таза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Creech O., Kremenz E.T., Ryan R.F., Winblad J.N. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extra corporeal circuit. *Ann. Surg.* 1958, No. 148, p. 616-632.
2. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1975, No. 72, p. 3666-3670.
3. Lienard D., Lejeune F.J., Delmotte J.J. et al. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1992, No. 10 (1), p. 52-60.
4. Eggermont A.M., Kroon B.B., Lienard D. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann. Surg.* 1996, No. 224 (6), p. 756-764.
5. Bonvalot S., Laplanche A., Lejeune F. et al. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF $\alpha$  be better? *Ann. Oncol.* 2005, No. 16 (7), p. 1061-1068.
6. Bedard A., Vataire C., Desouche C. et al. A prospective database of 100 patients with locally soft tissue sarcoma treated by isolated limb perfusion with melphalan and TNF $\alpha$  1 mg. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.* 2007, v. 25, No. 18S.
7. Bonvalot S., Bonnay M., Drouard-Troalen L. et al. Pressure-suit combined with pelvic stop-flow: a feasibility study in a bovine model. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007, No. 33 (1), p. 114-118.
8. Wanebo H.J., DiSiena M., Begossi G. et al. Isolated chemotherapeutic perfusion of pelvis as neoadjuvant or palliative therapy for advanced cancer of the rectum. *Ann. Surg. Oncol.* 2008, No. 15 (4), p. 1107-1116.
9. Pohlen U., Rieger H., Kunick-Pohlen S. et al. Phase II study of regional chemotherapy using the hypoxic abdominal perfusion technique in advanced abdominal carcinoma. 5-FU pharmacokinetics, complications and outcome. *Anticancer Res.* 2007, No. 27 (1B), p. 667-674.
10. Strocchi E., Iaffaioli R.V., Facchini G. et al. Stop-flow technique for loco-regional delivery of high dose chemotherapy in the treatment of advanced pelvic cancers. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004, No. 30 (6), p. 663-670.
11. Bonvalot S., Vanel D., Terrier P., et al. Management of recurrent soft tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Bull. Cancer.* 2004, No. 91 (11), p. 845-852.
12. Bonvalot S., Muret J., Debaere T. Pelvic perfusion for locally advanced tumors. *Bull. Cancer.* 2009, No. 96 (1), p. 103-109.
13. Bonvalot S., de Baere T., Mendiboure J., et al. Hyperthermic pelvic perfusion with tumor necrosis factor- $\alpha$  for locally advanced cancers: encouraging results of a phase II study. *Ann. Surg.* 2012, No. 255 (2), p. 281-286.

Статья поступила 20.11.2012 г., принята к печати 10.01.2013 г.  
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

## ISOLATED CHEMOTHERAPEUTIC PERFUSION IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED PELVIC TUMORS

Kharatishvili T.K., Martynkov D.V., Bokhyan B.Yu., Fedenko A.A., Nicolaev A.P., Aliev M.D.  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russian Federation

**Key words:** isolated pelvic perfusion, recurrence, soft tissue sarcoma, colorectal cancer

A method of isolated pelvic perfusion creates a high concentration of chemotherapy in the pelvic cavity and usually used in locally advanced soft tissue sarcomas, recurrent locally advanced colorectal cancer or gynecological cancer pathology, often after a previous combined treatment including chemotherapy and radiation therapy. Pelvic perfusion can be used with different schemes of chemotherapy, but the inclusion of melphalan, especially in combination with tumor necrosis factor, provides a level of objective responses, comparable with the results of isolated limb perfusion. Pelvic perfusion technique improves with time, applies compression tools, imposes above projections bifurcation iliac vessels to create maximum isolation of the region, used with improved vascular access, and selected most effective combination of chemotherapy. Currently, there are few randomized studies to identify opportunities for the pelvic perfusion for sarcomas and carcinomas of the pelvis.