

УДК 616-006.04

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Харатишвили Т.К.¹, Петроченко Н.С.¹, Буров Д.А.¹, Бохан Б.Ю.¹, Кумехов З.Ю.², Андреева К.Б.⁴, Кива Е.В.³, Феденко А.А.⁵

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; РФ, 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

² ФГБУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации; РФ, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, к. 1

³ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; РФ, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁵ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; РФ, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Ключевые слова: химиотерапия, злокачественные опухоли, интраартериальная перфузия, массопередача жидкости, защита тканей

В настоящее время при комплексном лечении злокачественных новообразований различных локализаций все шире применяются перфузионные технологии. Выполнен анализ литературных данных о возможностях применения методов интраартериальной перфузии лекарственных средств (ЛС) в лечении различных вариантов опухолей. Представлены данные об использовании этого подхода к лечению новообразований печени, холангиокарцином, опухолей поджелудочной железы, приведены сведения о возможности использования метода в лечении рака молочной железы, опухолей легких, таза, головы и шеи, центральной нервной системы.

Отмечено, что основными принципами современной перфузионной химиотерапии опухолей являются: целенаправленная гипертоническая, гипоонкотическая, ишемическая суперселективная доставка химиотерапевтического препарата без связывания с плазмой и эритроцитами; кумуляция ЛС в опухолевой ткани за счет обструкции венозного оттока из опухоли, ингибирование реабсорбции препарата; возможность осуществления относительно быстрых повторных инфузий ЛС для минимизирования пространственной реорганизации опухоли и мутаций ее клеток; защита здоровых тканей от неблагоприятного воздействия препарата. Указано, что технические аспекты метода и выбор противоопухолевых ЛС зависят от индивидуальной анатомии органа и специфических биологических характеристик опухоли, учет которых позволяет обеспечить эндоваскулярную изоляцию опухолевой ткани.

Введение

Поиск путей совершенствования лечения злокачественных заболеваний способствовал появлению и внедрению в клиническую практику метода внутриартериального введения противоопухолевых препаратов. Впервые такой подход был использован в 1976 г., при этом осуществлено внутриартериальное введение цисплатина больному с меланомой. В отличие от внутривенного введения препаратов данный метод обеспечивает создание высокой концентрации лекарственных средств (ЛС) в ткани опухоли [1].

В последние годы эти технологии все шире применяются в рамках комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. В литературе имеется множество со-

общений об относительно высокой безопасности и эффективности применения химиоперфузий в сочетании с циторедуктивными операциями у больных со злокачественными опухолями, при этом ключевой задачей является повышение клинической эффективности и безопасности применения данного подхода к лечению онкозаболеваний [2–4].

Цель работы: анализ современных представлений о возможностях применения методов интраартериальной перфузии в лечении различных вариантов опухолей.

Лечение опухолей печени

В лечении новообразований печени используются методы трансартериальной химиоэмболизации (ТАСЕ) и метод селективной внутренней лучевой терапии (SIRT). Метод ТАСЕ сочетает в себе преимущества регионарной селективной внутриартериальной химиотерапии и эмболизации сосудов.

Адрес для корреспонденции

Петроченко Николай Сергеевич
E-mail: petrochenko_nikolayy@rambler.ru

В настоящее время разработаны новые полимерные вещества, используемые в качестве эмболов. Для этих веществ характерна высокая способность к обратимой абсорбции, вследствие чего микросферы из этих полимеров способны абсорбировать контролируемые дозы химиопрепарата, эффективно транспортировать его к опухоли и затем в течение продолжительного промежутка времени выделять его в ткани опухоли. При этом происходит полное прекращение артериального притока крови в опухоль, что способствует активации процессов апоптоза злокачественных клеток [3–5].

Эффективность лечения гепатобилиарных новообразований достигается за счет повышения концентрации химиопрепарата в области опухоли за счет обеспечения супрасистолического давления и окклюзии венозного оттока [6, 7]. При этом в специальные микросферы помещают радиоактивные соединения, такие как иттрий-90 (^{90}Y), которые поступают непосредственно в ткань опухоли, позволяя обеспечить локальное воздействие большей дозы радиации, чем это достигается при использовании обычной дистанционной лучевой терапии [1, 8].

Лечение холангиокарциномы

Неоперабельные внутривенные холангиокарциномы, а также опухоли проксимальных внепеченочных желчных протоков характеризуются неблагоприятным прогнозом, медиана общей выживаемости пациентов с этими заболеваниями составляет 10–14 и 8 мес соответственно [8]. Из-за сложной сосудистой анатомии желчных протоков селективная доставка химиопрепаратов в ткани этих новообразований является затруднительной. Кровоснабжение желчных протоков осуществляется в основном из артериального сплетения в стенке терминального желчного канальца (перибиллярное сплетение) [9]. Эти сосуды в сочетании с артериолярными портальными соединениями характеризуются особой функцией в регуляции кровотока в печеночной ткани между печеночной артерией и венозным синусом. Нормальный градиент между двумя системами составляет 90 мм рт. ст. в печеночной артерии до 5–7 мм рт. ст. в воротной вене [10, 11].

Известно, что функциональная регуляция кровотока обеспечивается печеночным артериальным буферным ответом (НАВР) — компенсаторной реакцией увеличения артериального кровотока в печени в ответ на снижение портального кровотока. Уменьшение объема крови в портальном кровотоке приводит к активации НАВР, обеспечивающего шунт крови в портальную венозную систему, что в свою очередь ограничивает артериальный печеночный приток. Регуляция этого механизма осуществляется за счет высвобождения оксида азота, аденозина, в меньшей степени — окиси углерода. Определенную роль в этих механизмах играет гормональная регуляция и высвобождение ряда гормонов [10].

Препятствие портальному кровотоку активирует НАВР и в результате — увеличивает объем химиопрепарата, доставляемого непосредственно в перибиллярное сплетение [10]. Установлено, что иринотекан и его липофильный метаболит SN-38 хорошо связываются с белками плазмы (преимущественно с альбумином), степень связывания составляет соответственно 30–68 и 38–99% [12]. При этом непосредственная инфузия химиотерапевтического ЛС в пораженный сегмент печени способствует усилению его терапевтического эффекта. Показано, что выведение метаболита SN-38 происходит в основном через глюкуронирование и далее — путем желчной и почечной экскреции. В связи с этим важно, чтобы 50% SN-38 секретировалось в желчные протоки. Обструкция опухолью желчных протоков способствует кумуляции химиопрепарата в опухолевой ткани и соответственно способствует повышению эффективности лечения [13].

Опухоли поджелудочной железы, как известно, трудно поддаются лечению в связи с особенностями их биологических характеристик. Панкреатические опухоли обычно являются десмопластичными. Кроме того, большая часть опухоли находится в состоянии относительной гипоксии и устойчива к химиотерапии, лучевой и иммунотерапии [14]. Клинические проявления опухолей данной локализации возникают поздно при распространении опухоли в стенку двенадцатиперстной кишки [15]. Резекция поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки (операция панкреатодуоденальной резекции или операция Уиппла) характеризуется относительно низкой эффективностью [16]. При отсутствии вовлечения в опухолевый процесс крупных сосудов ожидаемая выживаемость может составить 43,1%. Однако при вовлечении в патологический процесс селезеночных артерий и вены 5-летней выживаемость снижается до 13,8% при осуществлении резекции пораженных сосудов [17]. Эти случаи определяются как «пограничные» и характеризуются обструкцией воротной вены или верхней брыжеечной вены. Наиболее сложными являются ситуации, когда в патологический процесс вовлекаются гастродуоденальная артерия и печеночная артерия вплоть до ее впадения в общую печеночную артерию с тесным прилеганием на всем протяжении к чревному стволу или к верхней брыжеечной артерии, занимая менее 180° окружности сосуда. Цель химиотерапии состоит в переводе неоперабельных опухолей в те, которые можно подвергнуть резекции [18].

Анатомические особенности злокачественных новообразований поджелудочной железы позволяют эффективно использовать принцип массопереноса жидкости (MFT) и соответственно применения методов инфузии химиопрепаратов. Введение катетера в гастродуоденальную артерию дистальнее места отхождения правой желудочно-сальниковой артерии позволяет осуществлять инфузию хими-

опрепарата непосредственно в область головки поджелудочной железы. Альтернативным подходом является инфузия через нижние панкреатодуоденальные артерии [17].

Осложняющим фактором является то, что во многих случаях двенадцатиперстная кишка с чувствительной слизистой оболочкой интимно прилежит к опухоли. В связи с этим защита слизистой кишки от вредного воздействия химиопрепарата может быть обеспечена путем использования гипотермического трансгастрального баллонного катетера.

Рак молочной железы

Концепция применения методов инфузии химиопрепаратов в комплексе лечения больных раком молочной железы (РМЖ) была предложена еще в 70-е гг. XX века. Stephens и соавт. [19, 21], при этом продемонстрирована клиническая эффективность использования суперселективных инфузий ЛС в комбинации с лучевой терапией при РМЖ III стадии [20]. Однако ограничивающими факторами применения этого подхода явились системные побочные эффекты, вызванные рециркуляцией препаратов при выполнении интраартериальных инфузий [22]. Тем не менее применение метода позволяет контролировать коллатеральный артериальный кровоток, онкотическое давление, вязкость крови и венозный отток, что в свою очередь способствует удержанию химиопрепарата опухолевой тканью. Контролю коллатерального кровотока для обеспечения адекватного удаления эритроцитов и белка из области инфузии химиопрепарата способствуют особенности кровоснабжения молочной железы [22].

Воздействие химиопрепарата на лимфатические узлы обеспечивается путем введения препарата в здоровые ткани, окружающие опухоль, в условиях сохранения нормального лимфооттока в коллекторные лимфатические узлы. Венозный отток относительно легко контролируется путем использования длинных баллонных катетеров в подключичной, подмышечной и плечевой венах. К недостаткам данного подхода можно отнести недостаточную возможность контроля альтернативного коллатерального кровотока, который обеспечивают межреберные артерии. Считают, что при этом целесообразно использовать такой прием, как создание положительного давления в конце выдоха (РЕЕР), для исключения попадания химиопрепарата через межреберные вены в системный кровоток [22].

Опухоли легких

Известно, что первичные опухоли легких кровоснабжаются преимущественно бронхиальными сосудами (60%). Половина всех вторичных опухолей (метастазов в легкие), как правило, снабжается за счет легочной артерии (ЛА), в то время как треть таких опухолей имеет двойное кровоснабжение,

остальные — через бронхиальные сосуды [23]. Механизмы фильтрации в паренхиме легкого существенно отличаются от системной циркуляции. Артериальное давление в легочной артерии составляет 25/10 мм рт. ст. Капиллярное гидростатическое давление составляет 13 мм рт. ст., венозное давление — 6 мм рт. ст. Патогенетический механизм блокады ЛА, обеспечиваемой во время доставки химиопрепарата методом инфузии, аналогичен такому при тромбоэмболии ЛА. Дистальнее участка эмболии развивается нейрорегуляторная артериальная и венозная вазоконстрикция с шунтированием дезоксигенированной крови в легочные сегменты с сохраненной перфузией. Эти сдвиги направлены на поддержание адекватного газообмена. В связи с этим для преодоления высокого сосудистого сопротивления в опухолях химиотерапия должна проводиться при супрасистолическом давлении ЛА [24].

Описано несколько методов доставки химиопрепарата при опухолевом поражении легкого [25]. Vogl и соавт. для лечения нерезектабельных метастазов легких у 52 пациентов (106 метастазов) применяли химиоэмболизацию с микросферами в сочетании с введением митомицина С [26].

По результатам исследования Burt и соавт., изолированная перфузия легкого с метастатической саркомой приводила к неоднозначным результатам [27], в то время как, согласно данным Schröder и соавт., применение гипертермической инфузии цисплатина в высоких дозах оказалось эффективным методом [28].

Технические проблемы при выполнении изолированной перфузии легких, как правило, связаны с необходимостью лечения нескольких опухолей одновременно. Также имеются сложности, обусловленные бронхиальной артерией и двойным кровоснабжением опухолей от ЛА. В настоящее время недостаточным является объем данных об ответе на химиотерапию в сочетании с другими видами терапии, включая хирургическую метастазэктомия и лучевую терапию.

Опухоли таза

Известно, что рак предстательной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у мужчин [29]. Стандартное лечение нередко является неэффективным, а также приводит к развитию ряда осложнений, включая уретральные стриктуры, различные виды недержания мочи, эректильную дисфункцию и бесплодие [30]. Лучевая терапия также может приводить к нежелательным побочным эффектам, в том числе к простатиту, циститу, эректильной дисфункции [31].

Кровоснабжение предстательной железы является двусторонним — через восходящую и нисходящую ветви простатической артерии из системы внутренних подвздошных артерий. Развитая сосудистая сеть таза обеспечивает хороший эффект

массопередачи жидкости (МФТ), применительно к рассматриваемому методу лечения — это процесс переноса жидкости через капиллярный эндотелий с помощью липид-нерастворимых белков. В то же время, поскольку для тазовой области характерна развитая сеть артериальных и венозных коллатеральных сосудов, для обеспечения эффективной доставки и кумуляции химиопрепарата необходимо осуществление контроля коллатералей, а также удаление белков плазмы для создания требуемых градиентов онкотического давления [30].

Преимущество применения инфузионных методов в лечении опухолей предстательной железы обусловлено относительной простотой контроля эффективности проводимого лечения. Кроме того, коллатеральные сосуды можно также эмболизировать, используя мультикатетерный порт. При этом следует учитывать анатомическую близость к предстательной железе мочевого пузыря и прямой кишки, имеющих относительно чувствительную слизистую оболочку. В связи с этим необходимо принимать меры по защите слизистой оболочки прямой кишки путем использования трансректального баллона с жидкостью под давлением, превышающим давление осуществляемой инфузии.

Опухоли головы и шеи

Биологические характеристики, а также особенности анатомического расположения и кровоснабжения опухолей головы и шеи представляют возможность для удобного выделения сосудов. Опухоли часто представляют собой достаточно объемные экзофитные массы, ограниченные лимфатическими узлами. Метод сосудистой изоляции этих новообразований впервые был применен несколько десятилетий назад и постоянно совершенствовался. В настоящее время для быстрой и точной доставки химиопрепарата используются микрокатетеры и коаксиальный двухпросветный баллонный катетер [32, 33]. Значительно повысились точность и специфичность проводимой лучевой терапии этих опухолей [34].

Однако применение рассматриваемого подхода в лечении опухолей головы и шеи не лишено недостатков. Так, имплантируемые трансартериальные катетеры могут тромбироваться и инфицироваться, поступление химиопрепарата в системный кровоток приводит к системным побочным эффектам [32].

Тем не менее применение изолированной перфузии химиопрепаратов дает следующие преимущества. Степень сосудистой изоляции опухоли и возможность перекрестного питания опухоли могут контролироваться одновременно канюлированием сосуда и изменением давления контралатеральной внешней сонной артерии. Удаление плазмы и эритроцитов из области интереса позволяет повысить дозу химиопрепарата, поступающего непосредственно в ткани опухоли, поскольку, например, до

90% цисплатина нейтрализуется за счет связывания с белками плазмы крови и эритроцитами.

Кумуляция химиопрепарата в области опухоли обеспечивается нарушением оттока крови, что в свою очередь достигается обструкцией общей лицевой вены с помощью прямого сдавления под контролем УЗИ или РЕЕР [33].

Новообразования центральной нервной системы

Как первичные, так и вторичные новообразования центральной нервной системы (ЦНС) представляют собой особую возможность для проведения изолированной перфузии химиопрепаратов. В настоящее время имеются сверхселективные микрокатетеры, используемые для лечения такой патологии, как эмболический инсульт, внутричерепные аневризмы сосудов, а также для эмболизации опухолей мозга [35]. Ряд защитных механизмов обеспечивает изоляцию мозга от неблагоприятных внешних воздействий, в частности, миогенная ауторегуляция кровотока для стабилизации артериального давления, поддержание давления спинномозговой жидкости, гематоэнцефалический барьер.

В отличие от сосудов здоровых тканей мозга сосуды опухолей мозга имеют эндотелий фенестрированного типа, похожий на эндотелий сосудистой сети большинства солидных опухолей [36].

Рассматривая физиологические различия между опухолью и здоровой тканью головного мозга, следует учесть, что при избирательной инфузии химиотерапевтических ЛС повышается роль осмотического градиента, обеспечиваемого белками, поэтому химиотерапию при лечении опухолей области головы и шеи выбирают в том числе и самостоятельно, даже если катетер поставлен более проксимально относительно опухоли (например, внечерепной отдел внутренней сонной артерии). Маннитол оказывает значительное действие только на здоровую ткань головного мозга. Фильтрационное давление опухоли передается в равной степени всей спинномозговой жидкости в черепе (закон Паскаля), это позволяет улучшить коэффициент безопасности для химиопрепарата. Отношение массы опухоли головы или шеи к общей массе тела очень велико, что позволяет обеспечить достаточно точную доставку химиопрепарата в опухоль, при этом попадание препарата в системный кровоток может быть сведено к минимуму [35, 36].

Однако на лечение опухолей головного мозга оказывает влияние множество других факторов. В частности, для мозговой ткани характерен короткий период нормотермической ишемии, что в свою очередь ограничивает трансэндотелиальный перенос химиопрепарата. Этот процесс врач может контролировать по ответной реакции пациента в том случае, когда проводится местная анестезия, а

также по ретроградному давлению в сонной артерии. При выполнении каротидной эндартерэктомии под местной анестезией требуется остановка кровотока во внутренней сонной артерии длительностью не менее чем на 20 мин. Ретроградное давление сонной артерии выше 50 мм рт. ст. редко приводит к каким-либо неврологическим нарушениям, однако этот аспект следует учитывать, если у таких пациентов ранее уже были гемодинамически значимые нарушения, по поводу которых проводились какие-либо манипуляции, которые могли способствовать усилению контралатерального мозгового кровотока. Клетки опухоли головного мозга могут быть обнаружены в отдаленных от первичного очага частях мозга, что, возможно, связано с особенностями лимфооттока в головном мозге. Кроме того, лечение с помощью суперселективных микрокатетеров требует назначения антикоагулянтов, что сопряжено с риском внутримозгового кровоизлияния, а также кровоизлияния в опухоль.

Таким образом, в рамках модификаций метода инфузии химиотерапевтических ЛС при лечении опухолей ЦНС применяют следующие процедуры:

- суперселективную баллонную окклюзию артериальных сосудов, питающих опухоль головного мозга;
- окклюзию ипсилатеральной сонной артерии во внечерепном отделе вторым баллоном;
- мониторинг ишемии по ответной реакции пациента и по ретроградному давлению в сонной артерии;
- вымывание плазмы и эритроцитов из опухоли при одновременном введении маннитола в здоровые ткани головного мозга через катетер;
- супрасистолическое болюсное введение химиопрепарата;
- обструкцию оттока крови за счет введения баллонов во внутреннюю яремную вену или за счет придания телу положения Тренделенбурга.

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что перфузионная химиотерапия в настоящее время нашла применение при различных видах опухолей. Имеются сообщения об особенностях и технике применения этого подхода при раке молочной железы, поджелудочной железы, легкого, опухолях таза, головы и шеи, центральной нервной системы, печени, холангиокарциноме.

Патофизиологически обосновано, что стандартная внутривенная химиотерапия оказывает оптимальное воздействие на опухоли меньших размеров с обычной сосудистой архитектурой, тогда как перфузионная химиотерапия в большей степени эффективна при более крупных опухолях с хаотической структурой микрососудистой сети.

В настоящее время использование комбинации различных методов визуализации и инфузии препаратов обеспечивает возможность контроля ряда изменяемых параметров, влияющих на целевую доставку химиопрепаратов в ткани опухоли. Такими параметрами являются, в частности, транскапиллярный ток жидкости, площадь поперечного сечения сосуда, гидравлическая проводимость, капиллярный приток, гидравлическое давление венозного оттока, внутрисосудистое онкотическое давление, объем кровотока, масса эритроцитов; вязкость крови, длина сосуда, напряжение сдвига стенки сосуда, длительность инфузии; скорость вводимых частиц, парциальное давление кислорода, температура, время между инфузиями; максимальная концентрация доставленного в ткань химиопрепарата, общая площадь под фармакокинетической кривой, характеризующая изменение концентрации ЛС в плазме или сыворотке крови во времени.

Безусловно, технические аспекты метода и выбор противоопухолевых препаратов зависят от индивидуальной анатомии органа и специфических биологических характеристик опухоли, учет которых позволяет обеспечить эндовазальную изоляцию опухолевой ткани.

Основными принципами современной перфузионной химиотерапии при лечении разных опухолей являются:

- целенаправленная гипертоническая, гипонкотическая, ишемическая суперселективная доставка химиотерапии без связывания с плазмой и эритроцитами;
- кумуляция химиопрепарата в опухолевой ткани за счет обструкции венозного оттока из опухоли, ингибирование реабсорбции;
- возможность осуществления относительно быстрых повторных инфузий ЛС для минимизирования пространственной реорганизации опухоли и мутаций ее клеток;
- защита здоровых тканей от неблагоприятного воздействия химиопрепаратов.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – Харатишвили Т.К., Петроченко Н.С.
- Сбор и обработка материала – Бохан Б.Ю., Бузов Д.А.
- Статистическая обработка данных – Кумехов З.Ю., Андреева К.Б.
- Написание текста – Кива Е.В., Андреева К.Б.
- Редактирование – Харатишвили Т.К., Феденко А.А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lane RJ, Khin NY, Rogan CM, Magnussen JS, Ho-Shon KB, Pavlakis NF, Clarke SJ, Hugh TJ. The integration of pharmacology and pathophysiology into locoregional chemotherapy delivery via mass fluid transfer. *J Control Release*. 2018;28;292:18-28. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.10.019.
2. Kim SH, Oh JS, Chun HJ, Choi BG, Lee HG. Dual-Port versus Mono-Port Implantation for Intra-Arterial Chemoinfusion Therapy for Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Anatomic Hepatic Artery Variation. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(1):23-30. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.06.006. Epub 2018 Oct 5.
3. Mei LY. Transcatheter arterial embolization of hepatic arteriovenous shunts in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Interv Radiol*. 2012;29:237-240. DOI: org/10.1055/s-0032-1326935.
4. Takayasu K, Arai S, Sakamoto M, Matsuyama Y, Kudo M, Ichida T, Nakashima O, Matsui O, Izumi N, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M. Clinical implication of hypovascular hepatocellular carcinoma studied in 4,474 patients with solitary tumour equal or less than 3 cm. *Liver Int*. 2013;33:762-770. DOI: org/10.1111/liv.12130.
5. Martin RCG, Geller D, Espot J, Kooby D, Sellars M, Goldstein R, Imagawa D, Scoggins C. Safety and efficacy of trans arterial chemoembolization with drugeluting beads in hepatocellular cancer: a systematic review. *HepatoGastroenterology*. 2012;59:255-260. DOI: org/10.5754/hge10240.
6. Bester L, Meteling B, Pocock N, Saxena A, Chua T, Morris D. Radioembolisation with Yttrium-90 microspheres: an effective treatment modality for unresectable liver metastases. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013;57:72-80. DOI: org/10.1111/j.1754-9485.2012.02459.x.
7. Gulec SA, Pennington K, Wheeler J, Barot TC, Suthar RR, Hall M, Schwartzentruber D. Yttrium-90 microsphere-selective internal radiation therapy with chemotherapy (chemo-SIRT) for colorectal cancer liver metastases: an in vivo double-arm-controlled phase II trial. *Am J Clin Oncol*. 2013;36:455-460. DOI: org/10.1097/COC.0b013e3182546c50.
8. De Jong LAW, Elekonawo FMK, de Reuver PR, Bremers AJA, de Wilt JHW, Jansman FGA, Ter Heine R, van Erp NP. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis: a clinical pharmacological perspective on a surgical procedure. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):47-58. DOI: 10.1111/bcp.13773. Epub 2018 Oct 25. Review.
9. Endo I, Gonen M, Yopp A, Dalal K, Zhou O, Klimstra D et al. Jarnagin, Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008;248:84-96. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318176c4d3.
10. Völlmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev*. 2009;89:1269-1339. DOI: org/10.1152/physrev.00027.2008.
11. McEwan PE, Bailey L, Trost D, Scull C, Keating JH, Williams M, Guttendorf RJ. Percutaneous Hepatic Perfusion With Filtered Melphalan for Localized Treatment of Metastatic Hepatic Disease: A Risk Assessment. *Int J Toxicol*. 2018;19:1091581818811306. DOI: 10.1177/1091581818811306.
12. O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and Irinotecan: Practical Pharmacogenomics Arrives in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24:4534-4538. DOI: org/10.1200/JCO.2006.07.3031.
13. Pommier Y. Drugging topoisomerases: lessons and challenges. *ACS Chem Biol*. 2013;8:82-95. DOI: org/10.1021/cb300648v.
14. Takahashi H, Ohigashi H, Gotoh K, Marubashi S, Yamada T, Murata M. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2013;258:1040-1050. DOI: org/10.1097/SLA.0b013e31829b3ce4.
15. Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Gotoh K, Yamada T, Nagata S. Perineural invasion and lymph node involvement as indicators of surgical outcome and pattern of recurrence in the setting of preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2012;255:95-102. DOI: org/10.1097/SLA.0b013e31823d813c.
16. Speer AG, Thursfield VJ, Torn-Broers Y, Jefford M. Pancreatic cancer: surgical management and outcomes after 6 years of follow-up. *Med J Aust*. 2012;196:511-515. DOI: org/10.5694/mja11.10890.
17. Iorgulescu DG, Ling S, Nikfarjam M, Fink M, Jones M Christophi, Results of pancreatic resection associated with portal vein resection in an Australian tertiary care centre, *ANZ J Surg*. 2015;85:270-273. DOI: org/10.1111/ans.12585.
18. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Renschler, Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369:1691-1703. DOI: org/10.1056/NEJMoa1304369.
19. Stephens FO. Why use regional chemotherapy? Principles and pharmacokinetics. *Reg Cancer Treat*. 1988;1:4-10.
20. Lane RJ, Khin NY, Pavlakis N, Hugh TJ, Clarke SJ, Magnussen J, Rogan C, Flekser RL. Challenges in chemotherapy delivery: comparison of standard chemotherapy delivery to locoregional vascular mass fluid transfer. *Future Oncol*. 2018;14:647-663. DOI: org/10.2217/fon-2017-0546.
21. Fiorentini G, Tsetis D, Varveris D, Montagnani F, Kalogeraki A, Mambriani A, Athanasakis H, Aliberti C, Guadagni S, Zoras O. Induction intra-arterial chemotherapy (IAC) with epirubicin and mitoxantrone in locally advanced breast cancer, in: K.R. Aigner, F.O. Stephens (Eds.), *Induction Chemother*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. 2011:139-149. DOI: org/10.1007/9783-642-18173-3-10.
22. Milne EN. Pulmonary metastases: vascular supply and diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1976;1:739-742.
23. Guadagni S, Aigner K, Zoras O, Masedu F, Fiorentini G, Ricevuto E, Deraco M, Clementi M. Isolated thoracic perfusion in lung metastases from breast cancer: a retrospective observational study. *Updates Surg*. 2018 Dec 12. DOI: 10.1007/s13304-018-00613-0.
24. Grootenboers MJ, Hendriks JM, van Boven WJ, Knibbe CA, van Putte B, Stockman B, De Bruijn E, Vermorken JB, Van Schil PE, Schramel FM. Pharmacokinetics of isolated lung perfusion with melphalan for resectable pulmonary metastases, a phase I and extension trial. *J Surg Oncol*. 2007;96:583-589. DOI: org/10.1002/jso.20833.
25. Vogl TJ, Lehnert T, Zangos S, Eichler K, Hammerstingl R, Korkusuz H, Lindemayr S. Transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases. *Eur Radiol*. 2008;18:2449-2455. https://doi.org/10.1007/s00330-008-1056-0.
26. Burt ME, Liu D, Abolhoda A, Ross H, Kaneda Y, Jara E et al. Isolated lung perfusion for patients with unresectable metastases from sarcoma: a phase I trial. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1542-1549.
27. Schröder C, Fisher S, Pieck AC, Müller A, Jaehde U, Kirchner U et al. Technique and results of hyperthermic (41 degrees C) isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:41-46.
28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:7-30. DOI: org/10.3322/caac.21442.
29. Sanchez-Salas R, Flamand V, Cathelineau X. Preventing complications in robotic prostatic surgery. *Eur Urol Suppl*. 2010;9:388-393. DOI: org/10.1016/j.eursup.2010.02.003.
30. Do NL, Nagle D, Poylin VY. Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;9:17941. DOI: org/10.1155/2011/917941.
31. Gemmete JJ. Complications associated with selective high-dose intraarterial cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14:743-748.
32. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelyn T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCY trial. *Stroke*. 2005;36:1432-1438. DOI: org/10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d.
33. Homma A, Furuta Y, Suzuki F, Oridate N, Hatakeyama H, Nagahashi T, Ushikoshi S, Asano T, Nishioka T, Shirato H, Fukuda S. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27:65-71. DOI: org/10.1002/hed.20116.
34. Dubel GJ, Ahn SH, Soares GM. Contemporary endovascular embolotherapy for meningioma. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30:263-277. DOI: org/10.1055/s-0033-1353479.

35. Zhou Z, Lu R. Gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance cancer imaging, Wiley Interdiscip. Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2013;5:1-18. <https://doi.org/10.1002/wnan.1198>.
 36. Janson CG. The curious case of intracranial lymphatics. Sci Transl Med. 2015;7:300ec137. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad0225.

Статья поступила 15.08.2019 г., принята к печати 16.09.2019 г.
 Рекомендована к публикации Г.И. Гафтоном

Информационная страница

Харатишвили Теймураз Кобаевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата, г. Москва.

Бохян Бениамин Юрикович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата, г. Москва.

Петроченко Николай Сергеевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата, г. Москва.

Буров Денис Александрович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат

медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата, г. Москва.

Кумехов Заур Юрьевич, ФГБУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, ординатор кафедры, г. Москва.

Андреева Ксения Борисовна, ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра ФДПО онкологии, аспирант кафедры, г. Москва.

Кива Екатерина Владимировна, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии, г. Москва.

Феденко Александр Александрович, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, руководитель отдела лекарственного лечения, доктор медицинских наук, г. Москва.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

PERFUSION CHEMOTHERAPY APPLICATION IN THE TREATMENT OF VARIOUS NOSOLOGICAL FORMS OF MALIGNANT TUMORS

Kharatishvili T.K.¹, Petrochenko N.S.¹, Burov D.A.¹, Bohyan B.Yu.¹, Kumekhov Z.Yu.², Andreeva K.B.⁴, Kiva E.V.³, Fedenko A.A.⁵

¹ FSBI «N.N. Blokhin national medical research center of oncology» of the Ministry of Health of Russia; Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24

² FGBU DPO Russian Medical Academy Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Federation, 125993, Moscow, str. Barrikadnaya, d. 2/1, p. 1

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Russian Federation, 117997, Moscow, str. Ostrovityanova, 1

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Russian Federation, 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, p. 1

⁵ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; Russian Federation, 125284, Moscow, 2nd Botkinsky p. 3

Key words: chemotherapy, malignant tumors, intraarterial perfusion, fluid mass transfer, tissue protection

Currently during complex treatment of malignant neoplasms of various localizations, perfusion technologies are used more commonly. We performed the literature data analysis of the possibilities of intraarterial drugs perfusion methods in treatment of various types of tumors. We provided data on treatment of liver tumors, cholangiocarcinoma, pancreatic tumors, breast cancer, tumors of the lung, pelvis, head and neck, central nervous system.

It is noted that the main principles of modern tumors perfusion chemotherapy are: targeted hypertonic, hypooncotic, ischemic superselective delivery of a chemotherapeutic drug without binding to plasma and erythrocytes; cumulation of drugs in the tumor tissue due to obstruction of venous outflow from the tumor, inhibition of the drug reabsorption; the possibility of relatively rapid repeated infusions of drugs to minimize the spatial reorganization of the tumor and mutations of its cells; protection of healthy tissue from the drug adverse effects. It is indicated that the technical aspects of the method and the choice of anticancer drugs depend on the individual anatomy of the organ and the specific biological characteristics of the tumor, the inclusion of which allows for endovascular isolation of the tumor tissue.