© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.36-006-033.2-08:612.57
DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-54-59

Н. А. Майстренко¹, А. И. Бабич², П. Н. Ромащенко¹, Ю. А. Побединцева²,
В. М. Унгуриян², В. А. Кудлачев², Т. Ю. Куштан¹, А. И. Строгонов¹

ИЗОЛИРОВАННАЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ХИМИОПЕРФУЗИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕЁ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

¹ Кафедра и клиника факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова (зав. – акад. РАН, проф. Н. А. Майстренко), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

² Костромской онкологический диспансер (глав. врач – канд. мед. наук В. М. Унгуриян)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить клиническую эффективность применения изолированной гипертермической химиоперфузии печени Мелфаланом и фактором некроза опухоли альфа при её изолированном билобарном метастатическом поражении и неэффективности системной химиотерапии у больных с колоректальным раком. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Пациент К., 67 лет, с аденокарциномой прямой кишки Т3N0M1 (геп, 3 тип). Метастатическое поражение печени выявлено синхронно с выявлением первичной опухоли. Первым этапом выполнена передняя резекция прямой кишки, затем проведена системная полихимиотерапия (6 FOLFOX и 3 FOLFIRI), на фоне которой отмечено увеличение метастатических очагов в печени. Изолированная гипертермическая химиоперфузия печени выполнялась в контуре аппарата искусственного кровообращения с подачей химиопрепаратов (Мелфалан и фактор некроза опухоли альфа) через гастродуоденальную артерию, забором крови из ретропечёночного отдела нижней полой вены после полной сосудистой изоляции печени и параллельным кровообращением для возврата крови в систему верхней полой вены из нижней полой вены и воротной вены. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Применение изолированной гипертермической химиоперфузии печени позволило достичь полного патоморфоза опухоли печени, что подтверждено гистологическими результатами и данными СКТ органов брюшной полости через месяц после выполнения процедуры. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Изолированная гипертермическая химиоперфузия печени Мелфаланом и фактором некроза опухоли альфа является эффективным методом регионарной химиотерапии, выполнение которого целесообразно у больных с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени при неэффективности системной химиотерапии.

Ключевые слова: *изолированная перфузия, изолированная химиоперфузия печени, колоректальный рак, регионарная химиотерапия, метастазы в печень, Мелфалан, фактор некроза опухоли*

N. A. Maistrenko¹, A. I. Babich², P. N. Romashchenko¹, Yu. A. Pobedincheva², V. M. Unguryan², V. A. Kudlachev²,
T. Yu. Kushtan¹, A. I. Strogonov¹

Isolated hyperthermic chemoperfusion of the liver in its metastatic lesions

¹ Department and Clinic of Faculty Surgery named after S. P. Fedorov S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint-Petersburg; ² PC «Medex Clinic Kostroma» Regional State Budgetary Institution of Healthcare «Kostroma oncological dispensary», Kostroma

OBJECTIVE. The aim of the study is to evaluate the clinical efficacy of isolated hyperthermic liver chemoperfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha when it is isolated bilobar metastatic lesion and the ineffectiveness of systemic chemotherapy in patients with colorectal cancer. **MATERIAL AND METHODS.** The patient K, 67 y. o., with colorectal adenocarcinoma T3N0M1 (hep, 3 type). Liver metastases were detected synchronously with the detection of the primary tumor. Resection of the primary tumor was performed at first, then there was systemic chemotherapy (6 FOLFOX and 3 FOLFIRI). The tumor progression in liver after second-line chemotherapy. Isolated hyperthermic liver chemoperfusion was performed after complete vascular exclusion of the liver with parallel circulation to return blood to the system of the superior vena cava from the inferior vena cava and portal vein. Hepatic perfusion in heart-lung machine with the chemotherapy drugs (melphalan and tumor necrosis factor alpha) carried out through the gastro-duodenal artery and back flow to the circulation circuit from the retro-hepatic vena cava. **RESULTS.** Using of the isolated hyperthermic liver chemoperfusion allowed reaching full necrosis of liver metastases that confirmed by histopathology results and CT data of the abdominal cavity in a month after the procedure. **CONCLUSION.** Isolated hyperthermic liver chemoperfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha is the effective method of regional chemotherapy, which is advisable in patients with unresectable isolated metastatic lesion of the liver and resistant to systemic chemotherapy.

Keywords: *isolated perfusion, isolated chemoperfusion of the liver, colorectal cancer, regional chemotherapy, liver metastases, melphalan, tumor necrosis factor*

Введение. Несмотря на достижения современной хирургии и онкологии, лечение больных с колоректальным раком с изолированным метастатическим поражением печени представляет значимую клиническую проблему [8, 14]. Актуальность поиска новых методов лечения больных данной кате-

гории связана с тем, что у 80 % из них на момент верификации метастатического поражения печени наблюдается её билобарное поражение, исключаящее возможность выполнения радикального резекционного вмешательства [13]. Изучение биологических особенностей колоректального рака свидетельствует,

что существующие варианты адъювантной химиотерапии у таких больных малоэффективны: частота ответа на вторую линию химиотерапии – менее 25 %, а выживаемость после начала второй линии химиотерапии составляет менее 12 мес [4, 9, 11].

Успехи регионарной химиотерапии у больных с изолированным метастатическим поражением печени большинство исследователей связывают с применением внутриартериальной химиоэмболизации метастазов печени через собственную печёночную артерию [6]. Однако недостатком данного метода регионарной химиотерапии является невозможность проведения химиотерапии такими препаратами, как Мелфалан и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ввиду высокой системной токсичности данных препаратов [5, 10]. Кроме того, во время внутриартериальной химиоэмболизации невозможно достигнуть гипертермии, которая повышает эффективность противоопухолевой терапии [7]. Применение изолированной гипертермической химиоперфузии печени (ИГХП) позволяет осуществить прямую доставку химиотерапевтического агента, не допустить его попадание в системный кровоток и создать локальную гипертермию [3, 7, 14]. Кроме того, рядом исследователей сообщено об эффективных результатах ИГХП, а в некоторых случаях авторы описывают полный регресс опухоли и выздоровление больного [4, 5, 10].

Впервые методику ИГХП опубликовал R. Ausman [1], который провёл серию экспериментальных исследований на собаках с последующим внедрением методики в клиническую практику [1]. Далее на протяжении 40 лет интерес к методике то возобновлялся, то пропадал, что было связано в основном со сложностью выполнения процедуры и высокой периоперационной летальностью [2, 7, 12]. В настоящее время в мире проведено около 500 процедур ИГХП. Наибольший опыт накоплен двумя лидерами по данному направлению, регулярно выполняющими ИГХП, американцем Н. Alexander [5] и европейцем van L. Iersel [14]. Несмотря на то, что метод ИГХП включён постановлением Правительства РФ от 28.11.2014 г. № 1273 в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «Онкология», в отечественной литературе нет публикаций относительно методологии применения данной методики и оценки её эффективности у больных.

Цель – оценить клиническую эффективность применения изолированной гипертермической химиоперфузии печени мелфаланом и фактором некроза опухоли альфа при её изолированном билобарном метастатическом поражении при неэффективности системной химиотерапии у больного с колоректальным раком.

Материал и методы. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации

Всемирной медицинской ассоциации [15]. Авторами получено письменное согласие пациента на проведение ему изолированной гипертермической химиоперфузии печени. Больной К., 67 лет, с аденокарциномой прямой кишки pT3N0M1 и изолированным билобарным метастатическим поражением печени (выявлено синхронно). Первым этапом выполнена передняя резекция прямой кишки. В послеоперационном периоде проводилась паллиативная химиотерапия – 6 курсов по схеме FOLFOX и 3 курса FOLFIRI. На фоне проводимой ПХТ отмечалось увеличение размеров вторичных очагов в печени. Кроме того, пациент тяжело переносил химиотерапевтическое лечение (выраженная слабость, многократная рвота). Учитывая неэффективность 2-й линии ПХТ, её плохую переносимость, было принято решение о выполнении пациенту изолированной гипертермической химиоперфузии печени.

Методика ИГХП (приоритетная справка № 2017118306 от 25.05.2017 г.). Оперативное вмешательство выполняли под общей комбинированной анестезией с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией лёгких, инвазивным мониторингом центральной гемодинамики. После выполнения тотальной срединной лапаротомии, пересечения круглой связки печени, рассечения серповидной связки печени устанавливали ранорасширитель. После ревизии органов брюшной полости и исключения наличия экстрапечёночных метастазов выполняли мобилизацию двенадцатиперстной кишки и низводили поперечную ободочную кишку с целью мобилизации нижней полой вены (НПВ) от её подпечёночного отдела до бифуркации. Затем накладывали турникеты Руммеля на нижнюю полую вену: в подпечёночном отделе выше почечных вен и на 1 см выше её бифуркации. Далее мобилизовали элементы печёочно-двенадцатиперстной связки (рис. 1): перевязывали и пересекали правую желудочную артерию; общую печёночную артерию и воротную вену брали на обтяжки и турникет Руммеля. После рассечения сухожильного центра диафрагмы и выполнения косой поперечной диафрагмотомии в пространстве между листком перикарда и диафрагмой мобилизовали и брали на турникет Руммеля НПВ в её надпечёночном отделе выше печёночных вен (рис. 2). Затем выполняли тотальную системную гепаринизацию (30 ЕД гепарина на 1 кг массы тела), на фоне которой последовательно осуществляли канюлирование магистральных сосудов (рис. 3):

Рис. 1. Элементы печёочно-двенадцатиперстной связки перед выполнением их канюляции у больного К., 67 лет: а – общая печёночная артерия; б – gastroduodenальная артерия; в – собственно печёночная артерия; г – воротная вена

Рис. 2. Мобилизованная в надпечёночном отделе нижняя полая вена у больного К., 67 лет: желтая обтяжка установлена вокруг надпечёночного отдела нижней полой вены в пространстве между перикардом и диафрагмой. Перикард на держалках

- ретропечёночного сегмента НПВ канюлей диаметром $3/8''$, введенной через венотомический разрез на уровне почечных вен;
- НПВ в подпечёночном отделе на 2–3 см выше бифуркации НПВ канюлей диаметром $3/8''$, при этом её конец направляли в каудальном направлении;

Рис. 4. Схема основного перфузионного контура и вено-венозного шунта: а – резервуар, в который поступает кровь из ретропечёночного отдела нижней полой вены и из которого направляется в gastroduodenальную артерию (основной перфузионный контур); б – резервуар, в который поступает кровь из системы нижней полой вены и воротной вены и направляется в систему верхней полой вены (вено-венозный шунт). Стрелками показано направление движения крови по магистралям

Рис. 3. Нижняя полая вена и элементы печёчно-двенадцатиперстной связки после их канюляции у больного К., 67 лет: а – канюля диаметром $3/8''$ установлена в ретропечёночный сегмент нижней полой вены; б – артериальная канюля диаметром $3/16''$ установлена в gastroduodenальную артерию; в – канюля диаметром $3/16''$ установлена в воротную вену

- воротную вену канюлей диаметром $1/4''$ концом в каудальном направлении;
- воротную вену канюлей диаметром $1/4''$ концом в краниальном направлении;
- внутреннюю яремную вену пунктировали канюлей диаметром $1/4''$ параллельно с абдоминальным этапом;
- после пережатия общей печёчной артерии и собственной печёчной артерии рассекали переднюю стенку gastroduodenальной артерии (ГДА) и для получения хорошего ретроградного кровотока дистальный конец ГДА перевязывали и в проксимальный конец устанавливали канюлю диаметром $1/4''$.

Затем под контролем рентгеновского аппарата выполняли ангиографию ГДА и венографию воротной вены, в результате которых было установлено, что источником кровоснабжения метастазов в печени является собственно печёчная артерия. Далее осуществляли прекодиционирование печени: воротную вену и собственную печёчную артерию пережимали на 5 мин с последующим возобновлением кровотока на 5 мин, и эту процедуру повторяли 3 раза. Затем замыкали перфузионные контуры: **1-й, основной** – подача раствора в ГДА и забор крови из ретропечёночного отдела НПВ; **2-й, шунт** – забор крови из подпечёночного отдела НПВ (от почек и нижних конечностей) и портальной вены, возврат – во внутреннюю яремную вену через установленный пункционным путём интродьюсер диаметром $3/16''$. Состав заполнения основного контура: 300 мл эритроцитарной массы, 700 мл изотонического раствора натрия хлорида и цитостатики – Мелфалан из расчёта 1,5 мг на 1 кг массы тела и (ФНО- α) из расчёта 1 мг на 1 кг массы тела. Содержимое основного контура перед подачей в ГДА направлялось в оксигенатор с теплообменником (рис. 4). Начинали искусственное кровообращение со следующими параметрами: объёмная скорость перфузии по основному контуру составляла 800–1100 мл/мин, давление в артериальной канюле было на уровне 120–180 мм рт. ст.; перфузию проводили в условиях гипероксии и гипертермии при температуре 40 °С; объёмная скорость кровотока по шунту – 800–1200 мл/мин; длительность изолированной перфузии печени составила 60 мин; после окончания сеанса ИГХП отмывали от перфузата изотоническим раствором натрия хлорида 1500 мл и 500 мл гело-

фузина; далее удаляли канюли и ушивали дефекты сосудов, нейтрализовали гепарин раствором протамина сульфата (10 ЕД протамина на 1000 ЕД гепарина); выполняли холецистэктомию, послойно ушивали лапаротомную рану.

Гистологические и иммуногистохимические исследования выполняли по общепринятой методике [13].

Результаты. Общее время ИГХП составило 6 ч. Интраоперационная кровопотеря – 300 мл, за время оперативного вмешательства трансфузий компонентов крови не проводилось. В послеоперационном периоде развилась острая почечная недостаточность, которая потребовала проведения 3 сеансов ультрагемодиализа с последующим восстановлением нормального темпа диуреза и достижением референтных значений показателей азотистого обмена. АЛТ и АСТ были повышены в 7 раз в 1-е сутки после операции и нормализо-

вались к 5-м суткам. Уровень общего билирубина не повышался более 15 мкмоль/л. Пациент был экстубирован на 4-е сутки после выполнения оперативного вмешательства. На 7-е сутки переведен на хирургическое отделение. На 12-е сутки сняты швы с послеоперационных ран, пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога по месту жительства.

До начала сеанса ИГХП и через 1 ч после ИГХП, перед зашиванием лапаротомной раны, была выполнена эксцизионная биопсия одного из метастазов печени. До начала перфузии: метастатическая аденокарцинома G3, Ki-67 – 75 % (рис. 5), через 1 ч после процедуры: некроз, фиброз с единичными атипичными клетками на 10 полей зрения, Ki-67 – 2 % (рис. 6). При УЗИ органов

а

б

Рис. 5. Морфологическое исследование метастаза печени у больного К. до проведения изолированной химиоперфузии: а – метастатическая аденокарцинома G3 по данным гистологического исследования (окр. гематоксилином и эозином, ув. 200); б – экспрессия Ki-67 опухолевыми клетками 75 % (иммуногистохимическая реакция, ув. 400)

а

б

Рис. 6. Морфологическое исследование метастаза печени у больного К. через 1 ч после проведения изолированной химиоперфузии: а – некроз опухоли по данным гистологического исследования (окраски гематоксилином и эозином, ув. 200); б – экспрессия Ki-67 клетками печени 2 % (иммуногистохимическая реакция, ув. 400)

Рис. 7. Компьютерные томограммы пациента К.: метастазы в печени до проведения изолированной гипертермической химиоперфузии (а) и после неё (б)

брюшной полости на 12-й день после операции метастатические очаги не определялись, на СКТ, выполненной на 30-й послеоперационный день, определяется изменение размеров, структуры и плотности метастатических очагов, контрастный препарат не накапливается в изменённых вторичных очагах (рис. 7).

Обсуждение. При сопоставлении времени операции, интраоперационной кровопотери с данными зарубежных авторов отличий не было. Сама методика проведения ИГХП в нашем варианте отличалась от общепринятой другими авторами [2, 3, 14] несколькими особенностями: НПВ в её надпечёночном отделе мобилизовалась в пространстве между перикардом и диафрагмой, после выполнения косопоперечной диафрагмотомии; перед проведением ИГХП определяли источник кровоснабжения метастазов печени путем прямой ангиографии и портографии; в контур венозного шунта, помимо возврата крови из системы НПВ, возвращали кровь из системы воротной вены. Данные особенности мы считаем принципиальными по следующим причинам: 1) представленный способ мобилизации НПВ в её надпечёночном сегменте является наиболее безопасным и быстрым, поскольку не требует мобилизации правой доли печени, выделения печёночных и диафрагмальных вен, что обязательно необходимо делать при стандартном «поддиафрагмальном» доступе [3, 14]; 2) определение источника кровоснабжения метастазов печени является необходимым для достижения максимальной концентрации химиопрепарата в метастазах печени, поскольку до настоящего времени дискуссия относительно вклада артериального или венозного русла в кровоснабжение печёночных метастазов не является законченной [1, 4, 6, 10];

3) в венозный контур необходимо возвращать кровь от кишечника, так как при длительности процедуры 1 ч возможно развитие венозного тромбоза [1] и ухудшение трофики кишки и её функционирования в послеоперационном периоде. Кроме того, в литературе отсутствуют упоминания об интраоперационной биопсии печени и оценке патоморфоза опухоли через 1 ч после химиоперфузии.

Развитие признаков почечной недостаточности в послеоперационном периоде мы объясняли развитием рабдомиолиза (уровень миоглобина крови достигал 1000 мкг/л) вследствие гипоперфузии скелетных мышц на фоне вазоспазма в результате вазопрессорной поддержки. В наблюдениях других авторов есть упоминания о таком осложнении перфузии [1, 14], однако его связывают с рабдомиолизом вследствие утечки химиопрепарата. В нашем наблюдении признаков, указывающих на утечку мелфалана и ФНО- α , не установлено. Проявлений системного токсического действия химиопрепаратов, прежде всего угнетения кроветворения, в послеоперационном периоде не наблюдали. В остальном полученные результаты не противостоят мировым данным [5, 10, 14].

Вывод. Изолированная гипертермическая химиоперфузия печени Мелфаланом и ФНО- α является эффективным методом регионарной химиотерапии, выполнение которого целесообразно у больных колоректальным раком с изолированным билобарным метастатическим поражением печени при неэффективности системной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Ausman R. K. Development of atechnique for isolated perfusion of the liver // N. Y. StateJ. Med. 1961. Vol. 61. P. 3393–3397.

2. Aigner K., Walther H., Tonn J. et al. First experimental and clinical results of isolated liver perfusion with cytotoxics in metastases from colorectal primary // *Recent Results Cancer Res.* 1983. Vol. 86. P. 99–102.
3. Alexander H. Jr., Bartlett D., Libutti S. et al. Analysis of factors associated with outcome in patients undergoing isolated hepatic perfusion for unresectable liver metastases from colorectal center // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16. P. 1852–1859. doi: 10.1245/s10434-009-0482-9.
4. Alexander H. Jr., Libutti S., Bartlett D. et al. Hepatic vascular isolation and perfusion for patients with progressive unresectable liver metastases from colorectal carcinoma refractory to previous systemic and regional chemotherapy // *Cancer.* 2002. Vol. 95. P. 730–736. doi: 10.1002/cncr.10686.
5. Alexander H. Jr., Libutti S., Pingpank J. et al. Isolated hepatic perfusion for the treatment of patients with colorectal cancer liver metastases after irinotecan-based therapy // *Ann. Surg. Oncol.* 2005. Vol. 12. P. 138–144. doi: 10.1245/aso.2005.05.003.
6. Gruber-Rouh T., Naguib N., Eichler K. et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer : long-term results over a 10-year period // *Int. J. Cancer.* 2013. Vol. 134. P. 1225–1231. doi: 10.1002/ijc.28443.
7. Hafstrum L., Holmberg S., Naredi P. et al. Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy // *Surg. Oncol.* 1994. Vol. 3. P. 103–108. doi: 10.1016/0960-7404(94)90005-1.
8. Leporrier J., Maurel J., Chiche L. et al. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer // *Br. J. Surg.* 2006. Vol. 93. P. 465–474. doi: 10.1002/bjs.5278.
9. Masi G., Vasile E., Loupakis F. et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer : an updated analysis // *J. Natl. Cancer. Inst.* 2011. Vol. 103. P. 21–30. doi: 10.1093/jnci/djq456.
10. Rothbarth J., Pijl M., Vahrmeijer A. et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver // *Br. J. Surg.* 2003. Vol. 90. P. 1391–1397. doi: 10.1002/bjs.4308.
11. Rothenberg M., Cox J., Butts C. et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 1720–1726. doi: 10.1093/annonc/mdn370.
12. Schwemmler K., Link K., Rieck B. Rationale and indications for perfusion in liver tumors : current data // *World. J. Surg.* 1987. Vol. 11. P. 534–540.
13. Tzeng C., Aloia T. Colorectal liver metastases // *J. Gastrointest. Surg.* 2013. Vol. 17. P. 195–201. doi: 10.1007/s11605-012-2022-3.
14. van Iersel L., Koopman M., van de Velde C. et al. Management of isolated nonresectable liver metastases in colorectal cancer patients : a case-control study of isolated hepatic perfusion with melphalan versus systemic chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. P. 1662–1667. doi: 10.1093/annonc/mdp589.
15. World Medical Association (2013). Declaration of Helsinki : Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // *Jama.* 2013. Vol. 20. P. 2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.

Поступила в редакцию 13.10.2017 г.

Сведения об авторах:

Майстренко Николай Анатольевич (e-mail: nik.m.47@mail.ru), академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; *Ромашенко Павел Николаевич* (e-mail: romashchenko@rambler.ru), член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. начальника кафедры; *Бабич Александр Игоревич* (e-mail: gd@medex-oms.ru), канд. мед. наук, зам. главного врача диспансера; *Унгуриян Владимир Михайлович* (e-mail: unguriyannv@gmail.com), канд. мед. наук, глав. врач диспансера; *Побединцева Юлия Анатольевна* (e-mail: yurpobedinceva@mail.ru), зам. глав. врача диспансера; *Кудлачёв Виктор Андрианович* (e-mail: kudlandr@gmail.com), зав. отделением реанимации диспансера; *Куштан Тарас Юрьевич*, канд. мед. наук, начальник отделения реанимации кафедры факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова; *Строгонов Алексей Игоревич*, врач отделения реанимации кафедры факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6; Костромской онкологический диспансер, 156005, г. Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19.