

УДК: 616.34.006:612.57

Внутриполостная гипертермическая химиотерапия в лечении злокачественных новообразований органов брюшной полости

Высокотехнологическая медицинская помощь. Клинический опыт, собственные наблюдения

А.В. Китаев, к.м.н., главный хирург, Ю.В. Немытин, профессор, д.м.н., В.П. Петров, профессор, д.м.н., А.А. Азбаров, к.м.н.

Госпиталь Спецстроя РФ, Москва, ул. Кржижановского, д. 24, 17218

Ключевые слова: онкология, колопроктология, хирургия, гипертермия опухолей

Адрес для переписки: Китаев Александр Васильевич, flora@net.ru

Резюме

Проблема повышения эффективности хирургического лечения колоректального рака на основе использования новых медицинских технологий является одной из главных в условиях реформирования отечественного здравоохранения.

С этой целью при лечении злокачественных опухолей органов брюшной полости и малого таза рака авторы разработали и внедрили в практику оригинальный метод внутриполостной (брюшинной) гипертермической химиотерапии (ВПГХ).

В работе детально определены показания и клиническая целесообразность использования циторедуктивных операций при колоректальном раке, разработан клинический алгоритм применения метода ВПГХ.

Использование сочетанной методики локальной гипертермии с одновременным депонированием цитостатических препаратов в интраперитонеальном пространстве обеспечивает высокую клиническую результативность и способствует увеличению 5-летней выживаемости при проведении радикальных оперативных вмешательств в 7 раз, а при проведении циторедуктивных операций – в 2,4 раза по сравнению со стандартными (традиционными) хирургическими методами лечения колоректального рака.

Введение

Проблема повышения эффективности хирургического лечения больных, страдающих онкологическими заболеваниями органов брюшной полости и малого таза, является одной из приоритетных задач торакоабдоминальной онкологии.

В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации, колоректальный рак и рак желудка занимают ведущие позиции, в ряде регионов опережая по темпам роста онкопатологию дыхательной системы. Так, в структуре онкологических лечебных учреждений РФ частота рака ободочной и прямой кишок в период с 1995 по 2004 гг. увеличилась на 20,5% и 16,7% соответственно (Чиссов В.И. и соавт., 2005г.).

Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), достигнутые в последние годы в мире, 5-летняя выживаемость больных остается невысокой - от 9,6 % до 11,7%, а общая смертность от рака ЖКТ составляет более трети от общего количества умерших больных злокачественными новообразованиями.

Основными факторами сохранения высоких показателей летальности являются раннее метастазирование и в первую очередь развитие канцероматоза брюшной полости и малого таза, а также рецидивы заболевания, которые наблюдаются в течение первого года после операции в среднем у 60-70% пациентов.

Выполнение радикальных оперативных вмешательств, в особенности с лимфодиссекцией, часто приводит к развитию осложнений, связанных с диссеминацией опухолевых клеток по брюшной полости. Известно, что в смывах с брюшины у пациентов с площадью поражения серозной оболочки 10 см² и 20 см², свободные раковые клетки обнаруживаются в 17,3% и 68,5% случаев соответственно (Давыдов М.И. и соавт., 2001г.).

Из данных исследований японских клиницистов следует, что при хирургическом удалении всех визуально-определяемых отсеков в брюшной полости, ни один из оперированных пациентов не пережил 2-х годичного периода наблюдения. По данным тех же авторов при выполнении паллиативной операции с оставлением макроскопических отсеков на брюшине выживаемость пациентов не превысила 1 года (Fujimura T. Et all., 1999).

Канцероматоз брюшины при внутрибрюшном рецидиве колоректального рака встречается в 52,1-64,5% случаев (Александров В.Б., 1977; Холдин С.А., 1977; Воробьев Г.И. с соавт., 1998). Достоверно доказано, что возникновение рецидива возможно из единичных жизнеспособных опухолевых клеток, что связано с угнетением синтеза специальных клеточно-мембранных белков, необходимых для осуществления межклеточной адгезии. Отсутствие достаточного адгезивного сцепления с соседними тканями позволяет единичным клеткам «отшнуровываться» с поверхности серозной оболочки, особенно при значительных площадях поражения. Глубина поражения кишечной стенки в сочетании с низким уровнем дифференциации опухоли определяет высокую степень вероятности развития канцероматоза брюшины (Cintron J.R. et all., 1996; Bjerkeset T., et all., 1996 Cavaliere F. et all., 2000).

Важной этиологической составляющей для развития интраперитонеального метастазирования являются такие факторы как персистенция свободных интраперитонеальных опухолевых эмболов в брюшную полость в результате прорастания брюшины, расширенная лимфодиссекция и травмирование пораженных органов при их мобилизации во время хирургической операции, захват опухолевых клеток фибриным межклеточным матриксом в зонах десерозированной поверхности и нарушения в

микроциркуляторном звене.

Таким образом, проблема имплантационных метастазов при лечении различных форм злокачественных опухолей органов брюшной полости занимает ведущее место при определении лечебно-профилактических мероприятий, направленных на увеличение продолжительности жизни пациентов, а также ее качества.

Обоснование применения внутриполостной гипертермической химиотерапии

Известно, что наличие плотного гематоперитонеального барьера препятствует проникновению противоопухолевых препаратов в брюшную полость при системной химиотерапии, что обуславливает неудовлетворительные результаты лечения.

Разработка комплексных мероприятий по интраоперационной антибластике и циторедуктивной хирургии, направленных на снижение уровня обсемененности интраперитонеального пространства опухолевыми агентами и уменьшение абсолютного числа митозов раковых клеток является ведущим условием для профилактики рецидивов местнораспространенных форм колоректального, овариального рака и рака желудка.

В связи с этим, в последние годы в мировой онкологической практике наблюдается активизация научных исследований по поиску методик сочетанного применения цитостатической терапии, радикальных хирургических вмешательств и физических методов лечения, одним из которых является локальная гипертермия.

Sugarbaker P.H. и соавторы (1993, 1995) выполняли полные и неполные циторедуктивные операции по поводу перитонеального канцероматоза у больных колоректальным раком. Операция должна быть выполнена с максимальным удалением общего объема опухолевой массы, а химиотерапию следует производить в предельно сжатые сроки до появления резистентных к цитотоксическим препаратам раковых клеток. Предложение автора позволило увеличить выживаемость оперированных больных по поводу канцероматоза брюшины в течение 5 лет до 75%. Предполагается, что уменьшение объема опухолевой массы повышает чувствительность оставшейся опухолевой ткани к медикаментозной и радиационной терапии (Wong R.J., De Cosse J.J., 1990).

В настоящее время под термином «циторедуктивная хирургия» (ЦРХ) подразумевается уменьшение количества раковых клеток организма путем удаления всей макроскопически видимой опухолевой ткани (полная циторедукция) или части опухоли, независимо от того, является она первичной или метастатической (неполная циторедукция). Повторная циторедукция в полном объеме считается более эффективной. Неполная циторедукция эффективна при опухолях яичников, гепатоцеллюлярной карциноме, печеночных метастазах опухолей ЖКТ (F.G. Que, D.M. Nagorney, 1994; P.H. Sugarbaker, M.A. Steves, 1993).

Циторедуктивная хирургия в сочетании с перитонэктомией и интраперитонеальной гипертермией является, по мнению исследователей из Цинцинатти (Огайо, США), эффективным и экономичным способом лечения рецидивов колоректального рака (Sarnaik A.A., et all., 2003).

Физиологические аспекты циторедуктивной терапии

В 1963 году немецкий физик M.von Ardenne сформулировал концепцию многоступенчатой терапии рака, сопровождающуюся цепной реакцией гибели опухолевых клеток. В серии последующих экспериментальных работ автор показал, что при достижении температуры в +42°C необратимая деструкция клеточных структур наступает в течение часа (Lippmann H.G. et all., 1976).

Большинство исследователей отмечают, что по сравнению с нормальными клетками, опухолевые наиболее чувствительны к нагреванию в температурном диапазоне от 42°C до 44°C (Фролов Г.Н., 1991; Дубинов А.Е. с соавт., 1995; Карев И.Д. с соавт. 1995; Королева И.А., 1997; Жаринов Г.М. с соавт., 1997; Войницкий В.Е., 1999; Chen J. et all., 1997). Установлено, что в нормальных тканях температурный режим для возникновения процессов необратимой клеточной деструкции составляет в среднем 45,7°C, тогда, как для опухолевой клетки он на 2 – 3 градуса ниже (Marchal С., 2003; Петров В.П., Китаев А.В., 2005).

Патогенетический эффект локальной гипертермии основан на способности температурного фактора (42°C и более) вызывать стойкую денатурацию белковых структур опухолевых клеток, инактивировать клеточные ферментные системы и синтез ДНК, изменять реологические свойства крови с нарушением микроциркуляторного кровотока в зоне опухоли, а также увеличивать проницаемость цитоплазматической мембраны за счет активизации перекисного окисления липидов, что приводит к пенетрации и депонированию цитотоксического агента внутри самой раковой клетки.

Цели и задачи исследования

Применение ВГХТ имеет две задачи:

- при полной циторедукции основное действие ее направлено на ликвидацию свободно находящихся в брюшной полости раковых клеток (эмболов), которые, как правило, остаются после удаления опухолевых масс.
- при неполной циторедукции кроме этого ВГХТ направлена и против метастатических очагов, оставшихся на брюшине.

Проведенными исследованиями установлено, что эффективность локальной гипертермии коррелирует с длительностью циркуляции препарата в полости брюшины, дозой и концентрацией цитостатика. Установлено, что высокомолекулярные соединения платины за счет наличия ионизированных молекул при перитонеальной перфузии в большей степени сохраняют высокую

концентрацию в брюшной полости по сравнению с традиционными методами введения.

Нами проведены гистоморфологические исследования по определению воздействия ВГХТ на здоровую и пораженную брюшину. Выявлено прекращение митотической активности опухолевых клеток на глубину до 3мм и значительное снижение пролиферативных процессов на глубину до 10мм при отсутствии вредного воздействия на здоровую часть брюшины. Это подтверждается также и клиническими исследованиями. При повторных циторедуктивных операциях мы наблюдали полную регрессию очагов канцероматоза размерами до 5 мм в диаметре (при муцинозных аденокарциномах до 10 мм), оставленных по разным причинам при ранее выполненных оперативных вмешательствах. Они полностью регрессировали и были замещены рубцовой тканью.

Для оценки степени распространенности ракового процесса на органах брюшной полости мы использовали не только визуальный контроль, но и метод интраоперационной сонографии, позволивший установить зависимость между глубиной инвазии опухоли и возможностью выполнения циторедукции. При интраоперационной сонографии измерялась толщина брюшины в интактной зоне (ИЗ) и канцероматозных узлах (КУ) на различных «этажах» брюшной полости – эпигастрии, мезогастррии и гипогастрии.

Как правило, толщина брюшины в интактной зоне на всех «этажах» брюшной полости составила $1,1 \pm 0,3$ мм. В зоне канцероматозных узлов данные значения имели определенные различия: как правило, в эпигастрии глубина инвазии опухолевых очагов не превышала 5 мм, в мезогастррии она колебалась от 5 до 10 мм, в гипогастральной области составляла более 10 мм.

Основным критерием отбора пациентов для проведения перитонэктомии служили сонографические данные глубины инвазии канцероматозных узлов: если они указывали глубину пенетрации более 5 мм, перитонэктомия выполнялась неукоснительно.

В эпигастральной области тактика должна быть более осторожной, поэтому перитонэктомия выполнена только 26,1% больных. В эту группу вошли больные, у которых размеры канцероматозных узлов были сливными и размерами более 10 мм. Очаги канцероматоза от 5 до 10 мм удалялись только в тех случаях, если они были сливными. Во время операции обязательно широко вскрывалась сальниковая сумка.

В среднем «этаже» брюшной полости у большинства больных глубина пенетрации опухоли составила $5,5 \pm 4,3$ мм, т.е. при глубине поражения брюшины менее 5 мм она не иссекалась, так как канцероматозные узлы эффективно подвергались воздействию ВГХТ. Это позволило нам не выполнить перитонэктомию в 32,6% случаев (15 больных), что особенно актуально для висцеральной брюшины.

Практически во всех случаях на тазовой брюшине глубина инвазии опухоли превышала 10 мм, и это являлось абсолютным показанием к проведению тазовой перитонэктомии и подвздошной лимфодиссекции.

Применение сочетанной методики локальной гипертермии с одновременным депонированием цитостатических препаратов в интраперитонеальном пространстве обеспечивает высокую клиническую результативность по сравнению с традиционными хирургическими методами лечения злокачественных новообразования органов брюшной полости и малого таза. Сравнительный анализ фактической и актуаральной выживаемости показал, что 5-летняя выживаемость при проведении радикальных оперативных вмешательств с использованием ВГХТ в 6,9 раза превышает показатели контрольной группы, а при проведении циторедуктивных операций – в 2,4 раза. Установлена зависимость между полнотой циторедукции, степенью клеточной дифференцировки опухоли и сроками безрецидивного периода. Сроки безрецидивного периода у пациентов с ВГХТ в среднем выше в 2 раза. Установлено, что глубина пенетрации опухолевых узлов зависит от уровня «этажности» брюшной полости. Предельно-допустимый перитонеальный индекс рака для выполнения циторедукции составляет 27 ед.

Таким образом, метод ВГХТ обеспечивает высокий синергизм терапевтического воздействия на микрометастазы опухоли, потенцирует цитотоксический эффект химиопрепаратов, способствует их равномерному распределению как в локальных зонах, так и в системе венозного оттока, а также обеспечивает в режиме реального времени постоянный мониторинг за параметрами жизнедеятельности больного, находящегося на операционном столе.

Показания для применения метода:

1. С целью профилактики развития раннего интраперитонеального рецидива после радикальных операций в группе повышенного риска:
 - при прорастании опухоли висцеральной брюшины,
 - при местно-распространенных формах опухолей органов брюшной полости,
 - при наличии метастазов опухоли в регионарных и парааортальных лимфоузлах;
2. С лечебной целью при интраперитонеально диссеминированных опухолях в случае резектабельности первичного очага с возможным выполнением максимальной циторедукции (полнота циторедукции: СС-0, СС-1, СС-2).

Противопоказания:

1. Старческий возраст пациента;
2. Декомпенсированные соматические заболевания;

3. Некорректируемые нарушения гомеостаза;
4. Наличие диссеминированных полиорганных метастазов рака;
5. Канцероматоз брюшины с перитонеальным индексом рака более 27.

Материалы и методы

За основу методики ВГХТ взята модель «Coliseum», разработанная в Вашингтонском противораковом институте P. Sugarbaker (1988).

Гипертермическая перфузия проводится с применением специального аппарата (гипертермоперфузатора), разработанного в НПО «Курчатовский институт» и усовершенствованного в ООО «Полимед» (Рис. 1). В комплектацию аппарата входят: термостат со стерилизующимся теплообменником объемом до 500 мл, который обеспечивает нагревание раствора от 40⁰ до 50⁰С, блок управления с двумя стерильными термодатчиками, монитор, роликовый насос, силиконовые трубки, различные канюли. Небольшой объем термостата позволяет максимально увеличить концентрацию химиопрепаратов в брюшной полости.

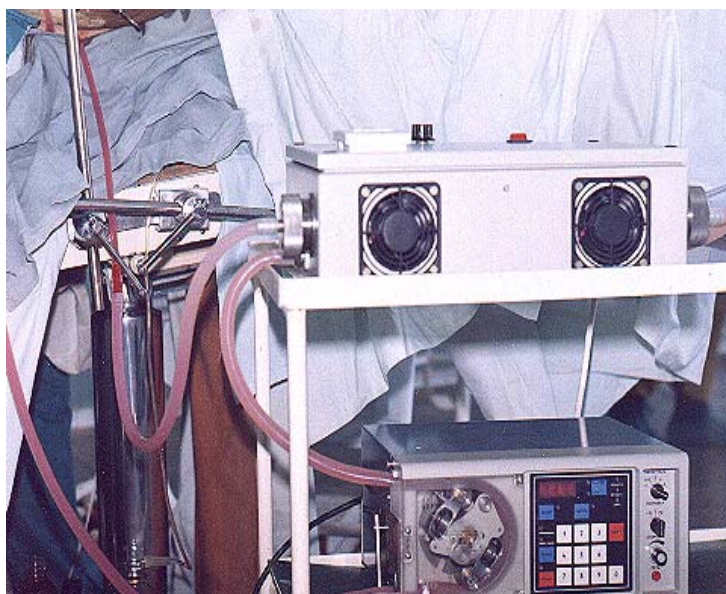
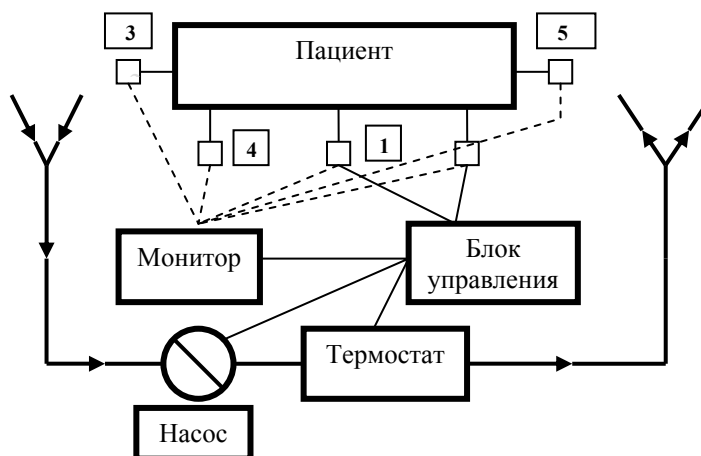


Рис. 1. Внешний вид гипертермоперфузатора

Блок управления: к блоку управления подключаются два термодатчика, устанавливаемых в брюшной полости на входе и выходе перфузата из нее, заданная температура поддерживается автоматически.

Монитор позволяет осуществлять визуальный контроль за температурой перфузата в брюшной полости на входе и выходе, в наружном ухе, дистальной трети пищевода, носоглотке и прямой кишке. Роликовый насос обеспечивает перфузию растворов химиопрепаратов в замкнутом контуре со скоростью 500 – 1500 мл/мин. Большая скорость перфузии позволяет оптимально поддерживать заданный температурный режим.

Принципиальная схема интраоперационной внутриполостной гипертермической химиотерапии (ВГХТ)



Описание метода лечения

После удаления первичной опухоли и видимых очагов рака, в том числе и пораженной париетальной брюшины, брюшная полость и таз дренируются 4-6 силиконовыми дренажами, устанавливаемыми в правом и левом поддиафрагмальных пространствах, правом и левом боковых каналах и полости малого таза. Передняя брюшная стенка подвешивается на ранорасширители Сигала для формирования брюшного резервуара. К краям лапаротомной раны фиксируется полиэтиленовая пленка с целью предотвращения испарения химиопрепарата и уменьшения теплопотерь из брюшной полости во время процедуры. В центре изолирующей пленки делается разрез для введения руки хирурга в брюшную полость.

Первым и обязательным этапом является тщательный лаваж брюшной полости растворами антисептиков в течение 15–20 минут с целью максимального удаления всех сгустков крови и нитей фибрина из брюшной полости и полости таза. Затем промывочный раствор антисептиков удаляется из брюшной полости.

Через емкость термостата в брюшную полость нагнетается 5% раствор глюкозы или раствор Рингера–Локка для перитонеальной перфузии с химиопрепаратами, причем всегда входящими являются дренажи, устанавливаемые в верхних отделах брюшной полости. Эвакуация раствора осуществляется через дренажи, установленные в полости таза и подвздошных областях. В процессе проведения ВГХТ хирург постоянно перемешивает рукой раствор в брюшной полости, а также проводит визуальный и пальпаторный контроль его распространения. Ручное механическое перемешивание раствора является обязательным

условием, позволяющим равномерно распределять раствор перфузата в брюшной полости в процессе проведения процедуры (Рис. 2).

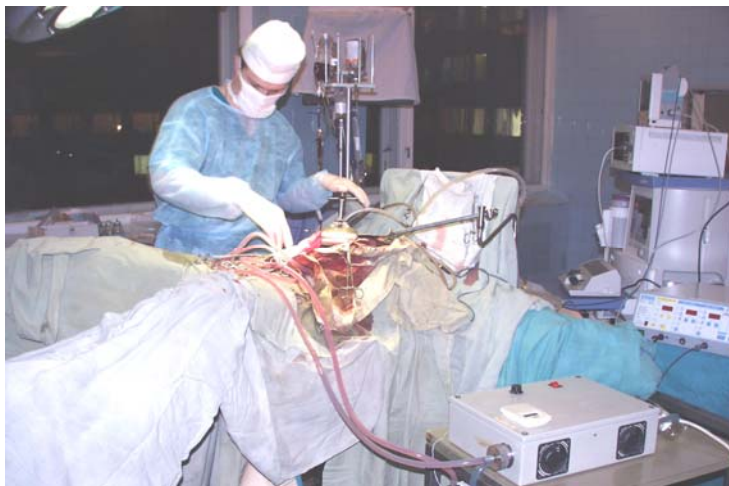


Рис. 2. Техника ручного механического перемешивания раствора во время операции

Термостат регулирует температуру подаваемого в брюшную полость раствора на уровне 44–48°C, температура перфузата на отводящих дренажах поддерживается не ниже 42°C. ВГХТ проводится в течение 60-120 мин., в зависимости от распространенности ракового процесса. После проведения перфузии брюшная полость послойно ушивается наглухо с оставлением дренажей. Вся процедура выполняется в условиях общей комбинированной анестезии.

Основными химиопрепаратами для проведения ВГХТ, учитывая жесткие требования к устойчивости препаратов при повышенной температуре, являются: оксалиплатин (элоксатин), цисплатин (CDDP) и митомицин С (ММС).

Схемы примененных химиопрепаратов были следующие:

- 1) элоксатин 50мг/м²+5ФУ 1 г/м²;
- 2) цисплатин 50 мг/м²+5ФУ 1,0 г/м²;
- 3) ММС 20 мг/м²+5ФУ 1 г/м² , при этом 5ФУ вводился фракционно в перфузионный раствор по 0,5 г каждые 15-20 минут.

Анестезиологическое обеспечение включает: премедикацию перед операцией (фенозепам 1 мг внутрь накануне операции, за 30 мин. до операции вводили Sol.Sibasoni, 10 мг в/м); применение эндотрахеальной сочетанной анестезии с искусственной вентиляцией легких. Введение в анестезию проводилось тиопенталом натрия из расчета 4,5-5,2 мг/кг. Миорелаксация осуществляется недеполяризующими миорелаксантами.

Параметры ИВЛ рассчитываются следующим образом: дыхательный объем- 7-8 мл на 10 кг веса пациента. Минутная вентиляция легких рассчитывается из соотношения 1 л на 10 кг веса.

Фармакологический сон в дальнейшем поддерживается ингаляцией кислорода с закисью азота в соотношении 1:2–1:3. Аналгезия обеспечивается эпидуральной блокадой на уровне Th₁₂–L₂. При этом используется 0,5% раствор местного анестетика бупивакаина гидрохлорида из расчета 10-15 мг/кг веса больного. В случаях увеличения объемов оперативного вмешательства аналгезия обеспечивается фракционным введением раствора фентанила гидрохлорида из расчета 0,003 мг/кг веса.

Инфузионная терапия включает в себя введение нагретых до температуры тела (до 37⁰С) коллоидных, кристаллоидных растворов и препаратов крови, аутокрови (заготавливается при гемоглобине выше 110 г/л), эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, 20% раствора альбумина. Общий объем инфузионной терапии составляет 120-160 мл/кг веса. Диурез контролируется уретральным катетером, установленным в мочевом пузыре, темп мочеиспускания должен составлять 50-70 мл/час.

С целью профилактики гипотермии на этапе удаления раковых очагов в обязательном порядке используется подогревающий матрас. На этапе проведения ВГХТ с целью профилактики гипертермического воздействия на вегетативные центры головного мозга использовалось охлаждение затылочной области и сосудов шеи пузырями со льдом.

Побочные реакции и осложнения при проведении интраоперационной внутриполостной гипертермической химиотерапии условно разделяются на осложнения гипертермии и осложнения химиотерапии, хотя это деление в известной мере условно.

Основные гемодинамические и метаболические сдвиги у пациентов соответствовали сложности и тяжести операций. Особых осложнений, связанных непосредственно с применением ВГХТ, мы не отмечали.

При проведении ВГХТ частота сердечных сокращений (ЧСС) адекватно повышалась соответственно повышению температуры в брюшной полости и пищеводе, что являлось компенсаторной реакцией организма на повышение температуры тела. Во всех случаях она не превышала субмаксимальную величину показателя, то есть 120 в 1 минуту. У большинства пациентов (89,6%) состояние гемодинамики как в интра-, так и в послеоперационном периоде оставалось стабильным.

Уровень систолического и диастолического артериального давления в период гипертермии существенно не изменялся и зависел от особенностей конкретного оперативного вмешательства. При этом конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) левого желудочка на высоте гипертермии уменьшались. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка существенно не изменялась. Нарушений локальной сократимости левого желудочка нами не выявлено. Показатели диастолической функции левого и правого желудочков, а также величина систолического давления в легочной артерии

на протяжении всех этапов наблюдения достоверно не изменялись. Установлено, что увеличение температуры тела вызывает снижение pO_2 , некоторое увеличение pCO_2 , увеличивает газообмен в тканях и сдвиг pH крови в кислую сторону.

В раннем постгипертермическом периоде возможно развитие гипотонии, обусловленной гиповолемией. Проведение активной коррекции инфузионной терапии позволяет у всех пациентов нормализовать гемодинамические показатели. Как показывает наш опыт, наибольший риск развития этого осложнения имеют больные с исходной гиповолемией.

Таким образом, ВГХТ является экстремальным воздействием, проведение которой должно проводиться в условиях анестезиологической защиты и постоянной коррекции белкового, водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Температурно-экспозиционные режимы гипертермии способствуют типовым проявлениям адаптационного синдрома, что предъявляет высокие требования к состоянию жизненно важных органов, систем и функций организма.

В послеоперационном периоде ежедневно до 5 суток после операции выполняется интраперитонеальная химиотерапия путем введением через оставленные в брюшной полости дренажи химиотерапевтического раствора на основе раствора 5% глюкозы или Рингера- Локка в количестве 800,0-1600,0мл, содержащего 5-фторурацил в дозе 0,5-1 г/м² площади поверхности тела пациента, с его экспозицией в брюшной полости в течение 6-12 часов. Затем удаляются дренажные трубки.

В предоперационном периоде у больных раком прямой кишки используется лучевая терапия крупными фракциями в течение 5 дней в СОД 20-25 Гр. При местнораспространенных формах рака прямой кишки в предоперационном периоде проводится γ -терапия классическим фракционированием СОД 40 Гр с параллельным эндолимфатическим введением Томудекса в дозе 3 мг/м² (2 курса с интервалом в 3 недели). Оперативные вмешательства выполняются через 3-4 недели после окончания лучевой терапии.

Для адьювантной и химиотерапии I линии в послеоперационном периоде применяются схема Xelox или томудекс 3мг/м². По нашему мнению, проведение так называемого «золотого стандарта», т. е. химиотерапии по схеме Мейо у этих больных является недостаточным. При III Б стадии прямой кишки в послеоперационном периоде проводится γ -терапия классическим фракционированием СОД 40-50 Гр.

Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости активного внедрения метода интраоперационной внутрибрюшной и внутритазовой гипертермической химиотерапии в повседневную клиническую практику не только в специализированных стационарах, но и хирургических отделениях общего профиля.

Эффективность использования метода

Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения больных местно-распространенными формами рака толстой кишки и канцероматоза брюшной полости проведен у всех оперированных пациентов по нескольким критериям с учетом вида и объема оперативного вмешательства.

Мы отмечаем не только высокую эффективность метода ВГХТ, но и сравнительную его безопасность. При местно-распространенном и метастатическом колоректальном раке активная тактика вполне оправдана – это сочетание расширенных операций с проведением ВГХТ, как их завершающего этапа, с обязательным продолжением химиотерапевтического лечения в послеоперационном периоде.

Уровень осложнений при циторедуктивных и радикальных операциях с использованием ВГХТ снижается в 3-5 раз по сравнению с традиционными хирургическими вмешательствами. Подогрев органов брюшной полости компенсирует теплотери организма пациента, возникающие в результате широкой лапаротомии во время длительных оперативных вмешательств, улучшает микроциркуляцию, положительно влияет на процессы восстановления перистальтики кишечника и репарации. Доказано, что ВГХТ не изменяет температурный градиент в различных точках организма, существенно не влияет на гемодинамические параметры, не вызывает вторичных энцефалопатий и минимизирует риск возникновения послеоперационных осложнений.

Обсуждение результатов и выводы

Ближайшие результаты интраоперационной внутрибрюшной гипертермической химиотерапии показывают, что данный метод является относительно безопасным, не влияющим на количество осложнений, но напротив, способствующим их уменьшению за счет снижения уровня гемодинамических нарушений.

Определено опосредованное влияние ВГХТ на показатели качества жизни пациентов: через 12 месяцев после операции 20,0% больных вернулись к обычной жизнедеятельности, 74,0% могли выполнять обычную или легкую работу. Разработанный клинико-диагностический алгоритм оказания специализированной медицинской помощи больным колоректальным раком с использованием ВГХТ позволил уменьшить пребывание пациентов в стационаре в 1,3 раза и снизить расходы на реабилитационное восстановление пациентов.

Уровень безрецидивного периода и показатели продолжительности жизни зависят от полноты циторедукции: чем выше степень циторедукции, тем продолжительнее безрецидивный период и срок жизни в целом. Так, при сравнительном анализе продолжительность жизни на основе индекса СС-0 была в среднем в 3,8 раза выше по

сравнению с индексом СС-3, что диктует необходимость выполнения полной визуальной циторедукции.

Перитонеальный индекс рака не оказывает существенного влияния на безрецидивный период и продолжительность жизни пациентов этой группы. В большей степени данные показатели зависят от степени клеточной дифференцировки опухоли: чем ниже дифференциация аденокарциномы и выше ее способность к слизееобразованию, тем выше чувствительность опухоли к индуцированной гипертермии.

Наиболее чувствительными к высокотемпературному воздействию являются муцинозные и низкодифференцированные опухоли. Напротив, достаточной степенью толерантности к гипертермии обладают высокодифференцированные аденокарциномы и перстневидно-клеточный рак.

Таким образом, основываясь на результатах проведенных исследований, можно с уверенностью сказать, что ВГХТ позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных диссеминированным и местно-распространенным колоректальным раком.