

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)
Кафедра онкологии

**Киреева Г. С., Сенчик К. Ю., Гафтон Г. И.,
Левченко Е. В., Карачун А. М., Гусейнов К. Д.,
Мамонтов О. Ю., Беляева О. А., Беспалов В. Г.,
Рогачев М. В., Беляев А. М., Розенгард С. А.,
Леонтьев О. В., Горохов Л. В.**

Химиоперфузия в онкологии

*Учебное пособие для обучающихся
в системе высшего и дополнительного
профессионального образования*

Санкт-Петербург
2016

УДК: 615.277:616-006(07)

ББК: 55.62я7

Киреева Г. С., Сенчик К. Ю., Гафтон Г. И., Левченко Е. В., Карачун А. М., Гусейнов К. Д., Мамонтов О. Ю., Беляева О. А., Беспалов В. Г., Рогачев М. В., Беляев А. М., Розенгард С. А., Леонтьев О. В., Горохов Л. В. Химиоперфузия в онкологии: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2016. – 132 с.

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор В. В. Семиглазов, заведующий кафедрой онкологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебное пособие используется на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся при изучении химиоперфузионного лечения злокачественных опухолей. В нем освещаются основные вопросы использования различных видов химиоперфузии в комплексном лечении больных с местно-распространенными и метастатическими злокачественными новообразованиями.

Учебное пособие предназначено для обучающихся в системе высшего образования (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

Издано при поддержке **Фонда профилактики рака**



Утверждено
в качестве учебно-методического пособия
Ученым советом ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 14 от « 22 » ноября 2016 г.
©Киреева Г. С. Коллектив авторов, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Тема 1. Введение. Химиоперфузия. Определение, общая характеристика метода.....	5
Тема 2. Гипертермия как компонент химиоперфузионного лечения злокачественных новообразований.....	9
Тема 3. Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия..	13
Тема 4. Гипертермическая химиоперфузия плевральной полости..	31
Тема 5. Изолированная химиоперфузия легкого	45
Тема 6. Изолированная регионарная перфузия конечности.....	58
Тема 7. Химиоэмболизация опухолей головы и шеи.....	80
Тема 8. Анестезия при хирургических операциях в онкологии с химиоперфузионным лечением.....	84
Список рекомендуемой литературы.....	92
Контрольные вопросы.....	95
Тестовые задания.....	102

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГИПХ фузия	– гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия
ИРП	– изолированная регионарная перфузия
ИХПЛ	– изолированная химиоперфузия легкого
КТ	– компьютерная томография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α
AUC	– площадь под кривой концентрация-время
HSP	– белки теплового шока (heat shock proteins)

Тема 1. Введение.

Химиоперфузия. Определение, общая характеристика метода

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают второе место (15,4 %) после болезней системы кровообращения (53,5 %), опередив травмы и отравления (14,7 %). В 2014 г. в России было выявлено 535887 новых случаев злокачественных новообразований, что на 15 % больше по сравнению с 2003 г. В большинстве случаев гибель онкологических больных наступает от диссеминации опухоли в организме в результате метастазирования в легкие, печень, брюшину и другие органы или местного распространения опухолевого процесса. Эффективных методов лечения большинства метастатических опухолей не существует. Однако разработка и внедрение в клиническую практику новых комплексных подходов к лечению онкологических больных с местно-распространенными и метастатическими злокачественными новообразованиями с использованием перфузионных технологий значительно изменили методологию оказания специализированной помощи таким больным.

Химиоперфузия – метод продолжительного (постоянного или периодического) подведения и пропускания раствора противоопухолевого препарата с лечебной целью в кровеносные сосуды органа, ткани, части тела или всего организма и через полости (брюшную, плевральную). Химиоперфузия является высокотехнологичным вариантом регионарной химиотерапии. Особенностью химиоперфузии является то, что она сочетает в себе преимущества, характерные для регионарной химиотерапии в целом, и свои собственные достоинства.

К преимуществам химиоперфузии можно отнести следующее:

- локальное воздействие противоопухолевых препаратов на пораженные органы и ткани;
- применение более высоких доз химиопрепаратов по сравнению с системной химиотерапией;
- одновременное воздействие на зону регионарного метастазирования;
- возможность регионарного применения гипертермии, которая оказывает самостоятельное противоопухолевое действие и потенцирует противоопухолевое действие химиопрепаратов;
- возможность удаления мобилизованных опухолевых клеток вместе с перфузатом во время циркуляции раствора противоопухолевого препарата;

– уменьшение риска побочных эффектов и снижение общей токсичности благодаря фиксированному уровню резорбции химиопрепаратов в системный кровоток;

– интраоперационное проведение процедуры: отсутствие боли и дискомфорта для пациента благодаря общей анестезии, мониторингирование всех параметров жизнедеятельности.

Недостатками химиоперфузии как метода лечения злокачественных новообразований являются:

- сложная техника выполнения процедуры;
- невозможность полной изоляции перфузируемого региона из-за наличия множества коллатералей;
- местная токсичность;
- ограниченная глубина проникновения лекарственных препаратов в опухоль;
- отсутствие одновременного цитостатического воздействия на отдаленные метастазы.

Существует несколько разновидностей химиоперфузии в зависимости от способа подачи перфузата и перфузируемого региона:

1. Полостная химиоперфузия:
 - а) химиоперфузия брюшной полости;
 - б) химиоперфузия плевральной полости.
2. Изолированная (сосудистая) химиоперфузия:
 - а) изолированная регионарная перфузия конечности;
 - б) изолированная химиоперфузия легкого;
 - в) изолированная перфузия малого таза;
 - г) изолированная перфузия печени.

Химиоперфузия – это не самостоятельный метод лечения онкологических больных, а важный элемент комбинированного подхода: «циторедуктивная операция + химиоперфузия + системная химиотерапия». Полнота циторедукции – это основной прогностический фактор, определяющий эффективность данного комбинированного подхода. Этому есть несколько объяснений.

Во-первых, удаление больших опухолевых масс способствует доставке лекарственных препаратов во время проведения химиоперфузии в оставшиеся малые опухолевые узлы за счет их хорошего кровоснабжения.

Во-вторых, удаление основной массы опухоли, содержащей химиорезистентные клоны, снижает вероятность раннего развития резистентности после проведенного лечения.

В-третьих, в резидуальных опухолевых очагах выше содержание ростовой фракции клеток, которые более химиочувствительны, что позволяет химиоперфузии оказать свое противоопухолевое действие.

Кроме полноты циторедукции к факторам, определяющим эффективность химиоперфузии, относятся:

- температура перфузата;
- вид и объем перфузата;
- длительность перфузии;
- техника выполнения перфузии;
- противоопухолевый препарат и его доза.

Аппаратно-техническое обеспечение химиоперфузии имеет следующую принципиальную схему (рис. 1): перфузионный насос, обеспечивающий циркуляцию перфузата по замкнутому контуру, термостатирующее устройство, поддерживающее температуру перфузата на заданном уровне, резервуар для перфузата. Модификация данной схемы производится в зависимости от особенностей проводимой операции и вида химиоперфузии. Так, в случае изолированной химиоперфузии потребуется включить в перфузионный контур оксигенатор, чтобы не допустить гипоксии в изолированном регионе, а также фильтр, позволяющий устранять воздушные пузыри из перфузата.

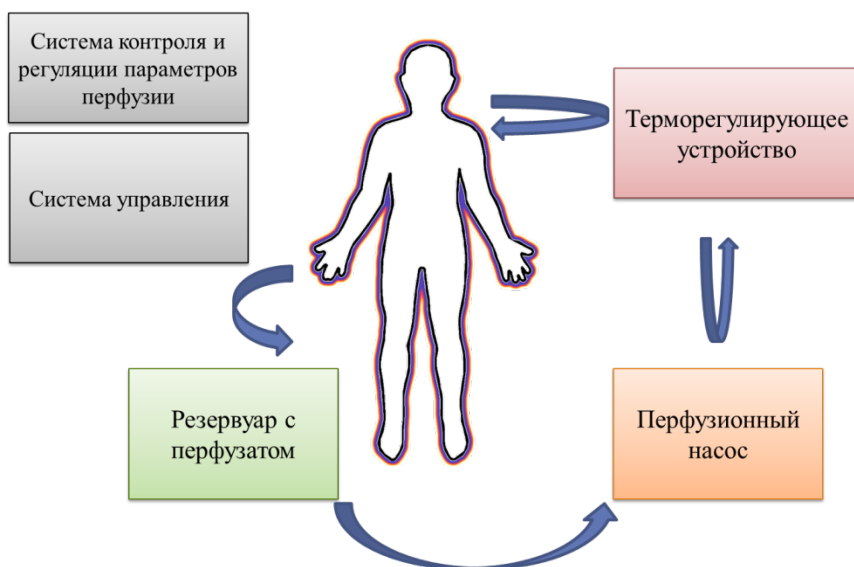


Рис. 1. Схема аппаратно-технического обеспечения химиоперфузии

Аппараты для проведения химиоперфузии активно начали разрабатываться и использоваться в клинической практике с 1990-х гг., и с тех пор появилось несколько коммерчески доступных моделей (табл. 1).

Таблица 1

Коммерчески доступные перфузионные аппараты для онкологии

Название	Фирма-производитель / Страна	Вид химиоперфузии (как указано в брошюре и инструкции по применению)			
		В/б перфузия	Перфузия плевральной полости	Изолированная перфузия конечности	Изолированная перфузия легких
Belmont Hyperthermia pump	Belmont Instrument Company / США	+	+	-	-
Cavitherm	SOFRAMEDICAL Company / Франция	+	+	+	+
Exiper	Medica S.p.A. / Италия	+	+	-	-
Sunchip	Gamida Tech / Франция	+	-	-	-
Performer	Rand Corporation / Италия	+	+	+	+
ThermoChem-НТ	Thermasolutions / США	+	-	-	-

Примечание: в/б – внутрибрюшинная.

При этом, как видно из данных, представленных в табл. 1, из шести представленных перфузионных установок две (Cavitherm, Performer) могут использоваться для всех видов перфузии (полостные и изолированные) согласно информации, указанной в инструкции по их применению. Еще две установки (Sunchip, ThermoChem-НТ) предназначены только для внутрибрюшинной химиоперфузии, и две (Belmont Hyperthermia pump, Exiper) – для полостных перфузий (внутрибрюшинная и плевральная).

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова накоплен наибольший в России опыт выполнения как полостных, так и изолированных регионарных химиоперфузий у онкологических больных.

Так, на базе института впервые сформирован центр по внедрению высокотехнологичных методов лечения больных с местнораспространенными формами сарком мягких тканей конечностей.

Тема 2. Гипертермия как компонент химиоперфузионного лечения злокачественных новообразований

Сочетание химиоперфузии с локальной гипертермией рационально по нескольким причинам:

- а) самостоятельный цитотоксический эффект гипертермии;
- б) химиосенсибилизация опухоли под воздействием гипертермии;
- в) модуляция противоопухолевого иммунного ответа под воздействием гипертермии.

Гипертермия в диапазоне **40-44°C** оказывает цитостатическое действие на клетки, находящиеся в среде с низким парциальным давлением кислорода и низким значением рН, что характерно для клеток злокачественных новообразований из-за недостаточного кровоснабжения.

Следует заметить, что пиротерапия как средство устранения и замедления развития злокачественных опухолей может быть эффективна далеко не всегда.

Искусственная гипертермия в основном направлена на усиленный выброс цитокинов, повышающих клональную экспансию активированных Т-лимфоцитов нормальных киллеров. Но сами Т-лимфоциты-киллеры не могут уничтожить многие из злокачественных клеток, поверхность которых не содержит антигенов из главного комплекса тканевой совместимости, необходимых для распознавания нормальными киллерами их клеток-мишеней.

Механизмы гибели опухолевых клеток под действием гипертермии следующие:

1. Увеличение проницаемости мембраны клеток сосудов, что приводит к усилению проникновения лекарственного препарата в опухолевые клетки, нарушению транспорта ионов (Ca^{2+} , Na^+ , Mg^{2+} , K^+), свободно-радикальному окислению. Ca^{2+} может вовлекаться в процесс клеточной смерти под действием гипертермии. Увеличение концентрации Ca^{2+} вне клетки стимулирует активность кальмодулин-зависимых протеинкиназ, образование инозитолтрифосфата и другие сигнальные каскады.

2. Индукция разборки цитоскелета, изменения веретена деления, нарушение организации центросом и денатурация белков, что приводит к образованию многоядерных неклональных клеток, способствует аноикозу (отрыву клеток от клеток-соседей) и апоптозу.

3. Ингибирование репарации ДНК и подавление синтеза белка. Гипертермия вызывает разрыв двойной спирали ДНК в результате денатурации и дисфункции белков, восстанавливающих температурные повреждения, таких, как ДНК-полимераза, или из-за осаждения денатурированных белков на структуры ядерного хроматина, что создает барьер, препятствующий восстановлению ферментов с поврежденного участка.

Выраженность клеточной гибели при гипертермии зависит от стадии клеточного цикла.

Клетки S и M-фазы подвергаются медленной гибели после воздействия гипертермии, в то время как клетки G1-фазы подвергаются быстрой гибели.

Если уровень гипертермии не превышает 44°C, а длительность ее воздействия составляет не более одного часа, то большинство клеток здоровых тканей не повреждается.

Однако самостоятельное противоопухолевое действие гипертермии ограничено, из-за чего гипертермия преимущественно используется в сочетании с химиотерапией.

Нагревание изменяет цитотоксичность многих химиотерапевтических препаратов.

Так, цитотоксичность большинства алкилирующих веществ (циклофосфамид, ифосфамид) и препаратов платины, которые часто используются в химиоперфузионном лечении, линейно увеличивается при повышении температуры с 37 до 40°C.

Напротив, усиление противоопухолевого эффекта доксорубицина наблюдается при пороговой температуре около 42,5°C, тогда как большинство антиметаболитов (5-фторурацил и метотрексат) проявляют независимое от гипертермии действие (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициент повышения эффективности некоторых противоопухолевых препаратов веществ при нагревании

Лекарственное вещество	Время лечения (мин)	Коэффициент повышения эффективности при нагревании	
		41,5°C	43,5°C
Цисплатин	30	1,48	1,59
Циклофосфамид	30	2,28	2,74
Ифосфамид	30	1,52	–
Ифосфамид	90	3,60	–
Мелфалан	30	3,60	–
Кармустин	30	2,27	2,71
Блеомицин	30	1,24	1,65
Митомицин С	30	1,05	–
5-фторурацил	30	1,0	1,0
Доксорубицин	30	1,0	1,0

Механизмы температурной активации включают увеличение констант уровня алкилирования, захвата препарата и подавление восстановления вызванных лекарственным веществом летальных и сублетальных повреждений.

В целом, препараты оказывают наиболее выраженное противоопухолевое действие в случае их введения непосредственно перед воздействием гипертермии.

Однако существуют исключения, такие, как антиметаболит гемцитабин, для которого временной интервал между введением препарата и нагреванием, необходимый для того, чтобы достичь синергического эффекта *in vivo* и *in vitro*, составляет 24 часа.

Иммунологические эффекты, вызываемые гипертермией, во многом связаны с белками теплового шока (HSPs).

Белки теплового шока – это шапероны, т.е. их роль заключается в восстановлении нативной третичной или четвертичной структуры белка.

Белки теплового шока выполняют двойную функцию.

С одной стороны, внутри клетки они играют защитную роль, препятствуя или минимизируя последствия массовой денатурации внутриклеточных белков, происходящих внутри клетки под воздействием стресса (химиотерапия).

С другой стороны, HSP70 и HSP90 играют противоположную функцию: при гибели опухолевых клеток под воздействием повреждающих факторов происходит выход белков теплового шока в ком-

плексе с опухолевыми антигенами на поверхность мембран погибающих клеток.

Эти комплексы захватываются дендритными клетками и макрофагами, запуская далее специфический противоопухолевый иммунный ответ.

Сочетание вышеописанных противоопухолевых эффектов обуславливает использование локальной гипертермии как одного из компонентов химиоперфузионного лечения.

Условно выделяют три уровня гипертермии: мягкая, умеренная и жесткая (табл. 3).

Жесткая гипертермия может быть использована у пациентов с хорошим функциональным статусом с целью добиться максимально самостоятельного цитотоксического эффекта гипертермии. Однако жесткая гипертермия ассоциирована с большим риском послеоперационных осложнений, особенно с точки зрения целостности анастомозов, сформированных после циторедуктивной операции.

Многие врачи считают подобный риск неоправданным, поэтому наиболее часто для химиоперфузии используется режим умеренной гипертермии.

Таблица 3
Виды и эффекты гипертермии в химиоперфузионном лечении

Эффекты	Мягкая гипертермия 38-41°C	Умеренная гипертермия 41-43°C	Жесткая гипертермия > 43°C
Цитотоксические	минимальное торможение опухолевого роста	обратимое торможение опухолевого роста	экспоненциальное торможение опухолевого роста
Сосудистые	усиление кровотока	усиление кровотока	снижение кровотока
Иммунные	активация	активация	подавление
Термосенси- тизация	увеличение до- ставки препаратов в опухоль	радиосенси- тизация, химио- сенситизация	радиосенси- тизация, химиосенси- тизация

Тема 3. Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия

Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИПХ) используется в лечении местно-распространенных и метастатических злокачественных новообразований, поражающих органы брюшной полости. Выделяют первичные и вторичные злокачественные новообразования брюшной полости.

К первичным новообразованиям относят перитонеальную карциному и мезотелиому брюшины – редкие формы опухолей, заболеваемость которыми в России составляет соответственно около 2000 и 200 новых случаев ежегодно.

Гораздо чаще регистрируется вторичное опухолевое поражение брюшной полости – перитонеальный канцероматоз. Перитонеальный канцероматоз – это диссеминация опухолевых клеток в брюшной полости, приводящая к обсеменению клетками злокачественных опухолей париетальной и висцеральной поверхности брюшной полости. Колоректальный рак, рак желудка, яичников, поджелудочной железы, опухоли аппендикса – для всех этих опухолей характерна диссеминация по брюшине. Перитонеальный канцероматоз является второй по частоте причиной смерти пациентов с раком толстой кишки после метастазов в печени: он отмечается у 10 % пациентов с впервые диагностированным заболеванием и у 25 % пациентов с рецидивом.

Эпителиальный рак яичников также проявляет склонность к перитонеальному распространению. Несмотря на то, что в 60-80 % случаев пациенты с местно-распространенным раком яичников достаточно хорошо реагируют на системную химиотерапию препаратами платины, прогноз остается неблагоприятным (пятилетняя выживаемость < 25 %). Приблизительно у 50-75 % женщин с раком яичников после полного ответа на лечение развивается перитонеальный рецидив.

Комбинация «циторедуктивная операция + ГИПХ» позволяет значительно улучшить результаты лечения определенных категорий пациентов с перитонеальным канцероматозом.

Показания для выполнения ГИПХ:

1. Наличие следующих злокачественных опухолей с метастатическими очагами в брюшной полости и/или малом тазу и невозможностью их полного удаления:

а. неинвазивный распространенный перитонеальный канцероматоз;

- б. злокачественная перитонеальная мезотелиома;
 - в. псевдомиксома брюшины;
 - г. ограниченный перитонеальный канцероматоз при инвазивных опухолях;
 - д. перфорирующие опухоли желудочно-кишечного тракта;
 - е. опухоли желудочно-кишечного тракта, распространяющиеся на соседние органы и структуры;
 - ж. опухоли желудочно-кишечного тракта с цитологически верифицированными свободными опухолевыми клетками в брюшной полости;
 - з. опухоли желудочно-кишечного тракта с метастазами в яичниках;
 - и. интраоперационное обсеменение брюшной полости опухолевыми клетками;
 - к. местно-распространенные формы и рецидивы рака яичников, желудка, толстой кишки, прямой кишки, аппендикса.
2. Прогрессирование опухолевого процесса вслед за длительной ремиссией после системной химиотерапии по поводу рака яичников.
 3. Паллиативное лечение асцитов опухолевой этиологии.
 4. Профилактическое применение при местно-распространенном раке желудка без макроскопических перитонеальных метастазов или отдаленных метастазов.

Противопоказания к выполнению ГИПХ:

1. Относительные противопоказания:
 - а. прогрессирование перитонеального канцероматоза в период проведения дооперационной системной химиотерапии и/или неблагоприятном лечении асцита;
 - б. плохое общее состояние пациента;
 - в. формирующаяся непроходимость кишечника;
 - г. печёночные метастазы;
 - д. ретроперитонеальные метастазы.
2. Абсолютные противопоказания:
 - а. высокий операционный риск, определяемый возрастом и сопутствующей патологией (функциональный статус);
 - б. нерезектабельность опухоли, обусловленная вовлечением магистральных сосудов (верхние брыжеечные сосуды, воротная вена, чревный ствол, аорта);
 - в. поражение парааортальных лимфоузлов;
 - г. наличие гематогенных метастазов.

Такое противопоказание, как наличие гематогенных метастазов, перечислено в списке абсолютных противопоказаний, однако в некоторых случаях имеет смысл выполнение ГИПХ, несмотря на данный фактор для того, чтобы добиться локального контроля над заболеванием и улучшить качество жизни пациента.

Принципиальная **схема выполнения ГИПХ** выглядит следующим образом (рис. 2).

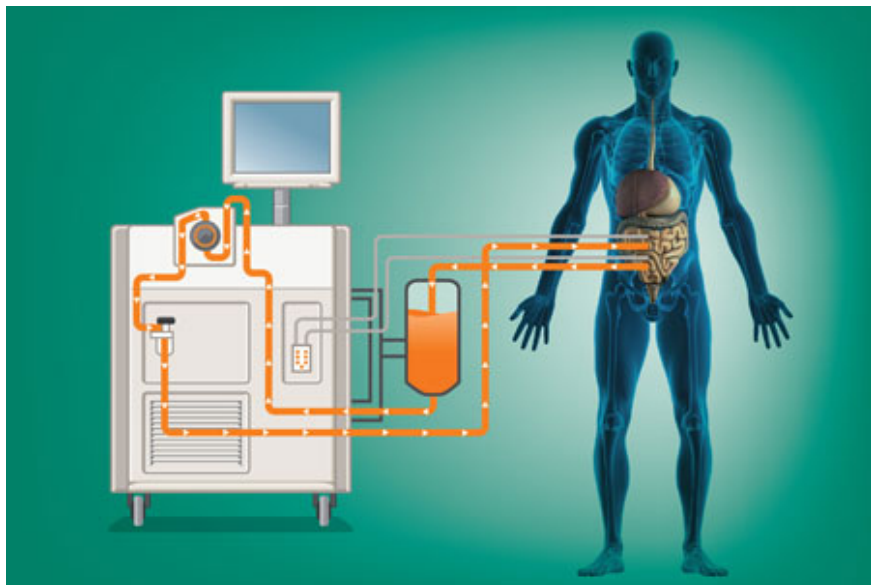


Рис. 2. Схема выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии.

Раствор, содержащий химиотерапевтический препарат, подается в брюшную полость по приточной магистрали с помощью роликового насоса со скоростью около 1 л/мин. Отток жидкости из брюшной полости осуществляется через специальные дренажи и также обеспечивается работой роликового насоса. Нагревание перфузата до необходимой температуры происходит в теплообменнике в составе замкнутого перфузионного контура. Перед перфузией раствор несколько раз циркулирует только между резервуаром и теплообменником до тех пор, пока не будет достигнуто целевое значение температуры. После этого в раствор добавляется противоопухолевый пре-

парат, и начинается циркуляция перфузата через брюшную полость пациента. Температура раствора в брюшной полости пациента во время перфузии поддерживается на уровне 41-43°C.

Методики гипертермической интраперитонеальной химио-перфузии

Существует две основных методики выполнения ГИПХ – открытая и закрытая, комбинация которых привела к появлению смешанной полуоткрытой/полузакрытой технике.

В случае **открытой ГИПХ (методика «Колизей»)** после циторедуктивной операции кожа брюшной полости в месте разреза закрепляется с помощью шовного материала на специальном ранорасширителе, предварительно поднятом на высоту 15-20 см над пациентом (рис. 3).

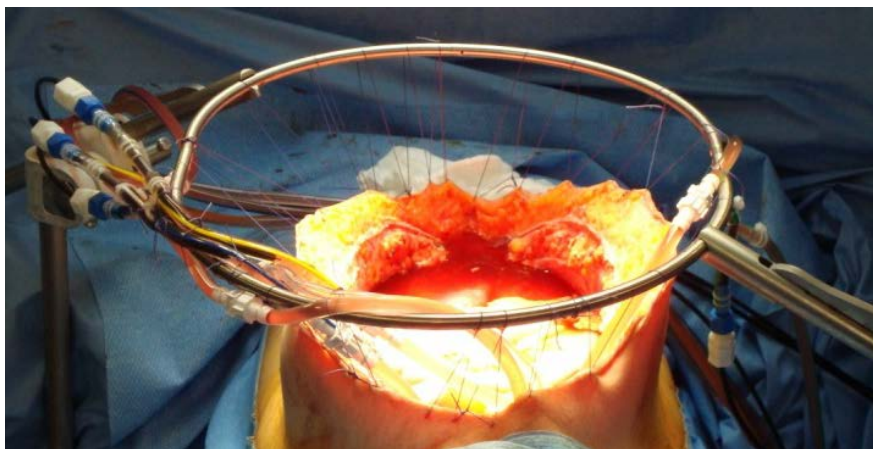


Рис. 3. Открытая техника выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии («Колизей»).

Сверху брюшная полость может накрываться пластиковой простыней. Во время перфузии хирург имеет возможность вручную перемешивать раствор в брюшной полости пациента. Считается, что открытая техника выполнения ГИПХ обеспечивает одинаково эффективное воздействие химиотерапевтического препарата и температуры на все анатомические структуры брюшной полости.

При **закрытой технике** выполнения перфузии кожа брюшной полости герметично зашивается после установки катетеров для притока и оттока перфузата (рис. 4). Как правило, при закрытой перфузии требуется больший объем раствора для создания перфузионного контура по сравнению с открытой методикой, а также создается более высокое давление в брюшной полости, что может способствовать более глубокому проникновению противоопухолевых препаратов в ткани.



Рис. 4. Закрытая техника выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии.

Смешанная техника выполнения ГИПХ (полуоткрытая или полужакрытая) была разработана сравнительно недавно. Их появление в клинической практике было обусловлено стремлением предотвратить потерю тепла во время перфузии и снизить вредное воздействие паров цитостатиков на персонал операционной.

В качестве примера можно привести следующее описание полуоткрытой техники ГИПХ: к краям кожи брюшной стенки пришивается латексная простынь, которая затем закрепляется на каркасе ранорасширителя. Над ранорасширителем помещается метакрилатный покров с отверстием для руки хирурга в центре, который герметично закрывает брюшную полость пациента.

Каждая из техник ГИПХ имеет свои преимущества и недостатки (табл. 4). На сегодняшний день нет доказательств того, что одна из методик лучше другой по показателям выживаемости пациентов и частоты послеоперационных осложнений.

Таблица 4

Сравнительный анализ разных методик выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии

Характеристика	Техники ГИПХ		
	Открытая	Закрытая	Смешанная (полуоткрытая / полужакрытая)
Распределение препарата и тепла по брюшной полости	более равномерное ⁺	неравномерное ⁻	более равномерное ⁺
Потеря тепла во время перфузии	больше ⁻	меньше ⁺	меньше по сравнению с открытой ⁺
Время до достижения целевой температуры перфузии	больше ⁻	меньше ⁺	меньше по сравнению с открытой ⁺
Непосредственный контакт хирурга с химиотерапевтическим препаратом (с защитой)	да ⁻	нет ⁺	да ⁻
Риск воздействия препарата на персонал операционной	больше ⁺	минимальный ⁺	меньше по сравнению с открытой ⁺
Риск теплового повреждения	минимальный ⁺	возможен ⁻	минимальный ⁺
Сложность выполнения процедуры	невысокая ⁺	низкая ⁺	сложнее, чем открытая ⁻

Примечание: ⁺ – обеспечивает потенциальные преимущества методики;
⁻ – обеспечивает потенциальные недостатки методики.

Для того чтобы нивелировать некоторые недостатки закрытой техники ГИПХ, необходимо располагать дренажи для притока и оттока перфузата таким образом, чтобы обеспечивалась эффективная циркуляция раствора противоопухолевого препарата по брюшной полости (рис. 5).

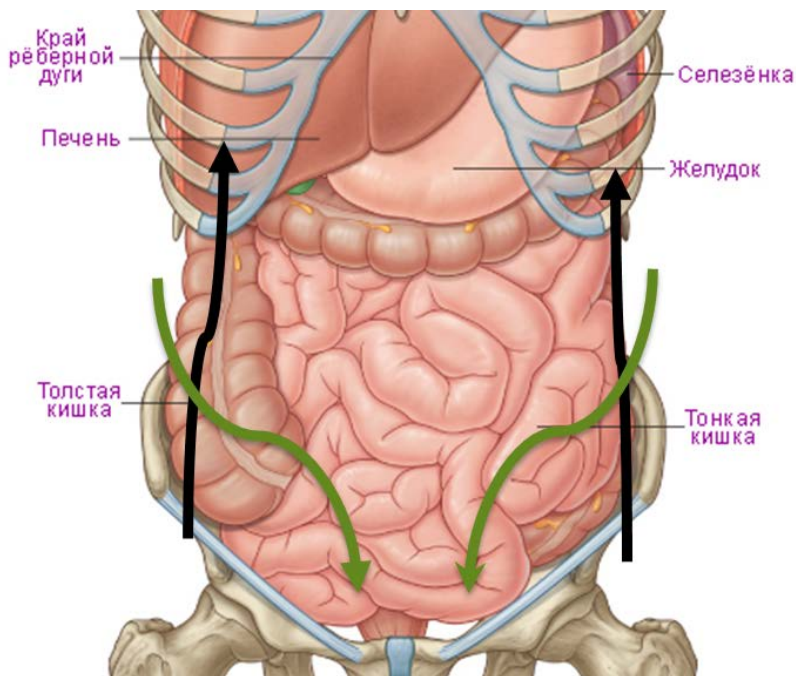


Рис. 5. Схема установки дренажей при выполнении гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии. Зелеными стрелками обозначены дренажи для притока перфузата, черными – для оттока перфузата.

Два дренажа на приток перфузата устанавливаются в зоне малого таза и два дренажа на отток перфузата – в поддиафрагмальном пространстве по боковым флангам.

При этом дренажи на приток и отток перфузата размещаются в направлении навстречу друг другу в целях усиления непосредственного воздействия химиопрепарата на зону наиболее вероятного воз-

никновения рецидива заболевания, а также для обеспечения движения перфузата и равномерного распределения его по брюшной полости.

Лекарственные препараты для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии

Для успешного выполнения ГИПХ важен правильный выбор химиопрепарата.

Необходимо, чтобы препарат обладал низкой местной токсичностью при внутрибрюшинном введении и высокой активностью в отношении конкретной опухоли.

Лекарственные препараты, которые подвергаются системному метаболизму для перехода в активную форму, не подходят для внутрибрюшинного введения.

Считается, что антиметаболиты не подходят для использования в химиоперфузионном лечении, поскольку продолжительность лекарственного воздействия на опухоль слишком мала, чтобы они успели оказать лечебное действие.

Препараты с высокой молекулярной массой обладают более подходящей фармакокинетикой для ГИПХ из-за ограниченного и медленного всасывания из брюшной полости.

Предпочтительны для использования химиопрепараты, метаболизирующие в печени до нетоксичных продуктов, поскольку эффект первого прохождения через печень уменьшает их дальнейшее системное воздействие.

Наконец, в случае ГИПХ у препарата желательно наличие синергизма с гипертермией.

Исследования разных цитостатиков *in vivo* продемонстрировали, что препарат выбора при обычной температуре может перестать им быть в условиях гипертермии.

Были описаны фармакокинетические характеристики различных лекарственных препаратов при их внутривенном введении (табл. 5).

Таблица 5

Результаты фармакокинетических исследований
интраперитонеального введения противоопухолевых препаратов

Лекарственный препарат	$C_{\max \text{ в/б}} / C_{\max \text{ в}}$ плазме	$AUC_{\text{ в/б}} / AUC_{\text{ в}}$ плазме
Мелфалан	93	17-63
Цисплатин	10-36	12-22
Карбоплатин	нет данных	15-20
Митомицин С	100	13-80
Адриамицин	249-474	162-230
Митоксантрон	нет данных	100-1400
Метотрексат	72	нет данных
5-фторурацил	1000	117-1400
Флоксуридин	нет данных	1000-2700
Гемцитабин	нет данных	791
Топотекан	нет данных	54
Этопозид	нет данных	2-9
Паклитаксел	800-1000	550-2300
Доцетаксел	4-200	150-3000

Примечание: C_{\max} – максимальная концентрация, AUC – площадь под кривой концентрация-время.

Результаты фармакокинетических исследований и исследований эффективности ГИПХ имеются для следующих лекарственных препаратов: митомицин С, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, доксорубин, паклитаксел и доцетаксел.

Так, комбинация митомицина С и цисплатина чаще всего используется при ГИПХ у пациентов с колоректальным раком, а сочетание цисплатина и доксорубина считается оптимальным для использования в ГИПХ у пациенток как с впервые диагностированным, так и с рецидивами рака яичников.

У пациенток с платин-резистентным рецидивом рака яичников

обычно используются митомицин С или мелфалан (50-70 мг/м²).

Серьезным осложнением ГИПХ с цисплатином является формирование внутрибрюшинных спаек.

Еще одно ограничение в использовании цисплатина при ГИПХ – это его нефротоксичность.

Эксперименты на животных показали, что для снижения нефротоксичности цисплатина при ГИПХ требуется уменьшить дозу препарата на 33 %, тогда как карбоплатин может использоваться в полной дозе.

Однако по сравнению с цисплатином использование карбоплатина в химиоперфузионном лечении недостаточно изучено, поскольку, как правило, при введении в эквимоллярном соотношении цисплатин накапливается в опухоли в более высоких концентрациях.

Синергизм оксалиплатина с гипертермией выражен в меньшей степени по сравнению с цисплатином, что может быть теоретической предпосылкой для недостаточной эффективности ГИПХ с оксалиплатином.

Для проведения химиоперфузии оксалиплатин можно вводить только в 5 % растворе декстрозы, поэтому во время операции у пациентов высока вероятность развития тяжелой гипергликемии и гипонатриемии, что требует продолжительного введения высоких доз инсулина.

После ГИПХ с митомицином С тяжелая нейтропения развивается примерно у 20 % пациентов.

Доксорубин долгое время используется в условиях ГИПХ, но его широкое клиническое применение ограничено дозозависимой кардиотоксичностью.

Для мелфалана доказано усиление его цитотоксичности под действием гипертермии.

Проведение ГИПХ с мелфаланом у пациентов с перитонеальным карциноматозом при опухолях различных локализаций позволяло достичь общей трехлетней выживаемости до 30 %.

В то же время использование мелфалана ассоциировано с высокой частотой послеоперационных осложнений III-IV степени.

Существующие протоколы ГИПХ с дозами лекарственных препаратов приведены на рисунке 6.

Митомин С (ММС)	Колоректальный рак (!), рак яичников, опухоли аппендикса	20 мг/м ² (с адьювантной ХТ), 35 мг/м ² (без адьювантной ХТ)
Цисплатин	Рак яичников (!), рак желудка, мезотелиома, псевдомиксома	50–250 мг/м ² (чаще 150–200 мг/м ²)
Оксалиплатин	Колоректальный рак, рак яичников	260–460 мг/м ² (чаще 460 мг/м ²)
Цисплатин + ММС	Опухоли ЖКТ, рак яичников, псевдомиксома	25 мг/л/м ² + 15 мг/л/м ²
Цисплатин + Доксорубин	Рак яичников (!), колоректальный рак	40–50 мг/м ² + 15 мг/м ²
Мелфалан	Разные опухоли	50–70 мг/м ²

Рис. 6. Дозы лекарственных препаратов для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии при опухолях различной локализации.

Перфузат для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии

На сегодняшний день не существует лекарственных форм, специально одобренных для интраперитонеальной химиотерапии, поэтому на сегодняшний день для этих целей используют продукцию, предназначенную для внутривенного введения.

Получаемые в результате лекарственные формы, как правило, очень быстро выводятся из брюшной полости, не обладают селективностью по отношению к опухолевой ткани и отличаются высокой местной и системной токсичностью из-за создаваемой высокой концентрации в крови в результате быстрой системной абсорбции.

Все эти факторы серьезно ограничивают использование внутривенных лекарственных форм для интраперитонеальной химиотерапии.

Раствор, применяемый для ГИПХ, должен равномерно распределяться по всей брюшной полости в течение продолжительного периода времени: во-первых, это позволяет растворенному цитостатику воздействовать на максимальное количество опухолевых клеток, а во-вторых, это снижает системную токсичность химиотерапии.

Таким образом, выбор оптимального растворителя для лекарственных препаратов для интраперитонеальной химиоперфузии во многом определяет эффективность проводимого лечения.

Наиболее часто для ГИПХ используют **изотонические растворы**: физиологический раствор, 5 % растворы декстрозы (для оксалиплатина, который нестабилен в физиологическом растворе), растворы Рингера и Рингера лактата. При этом, изотонические растворы быстро всасываются из брюшной полости из-за малой молекулярной массы, что не позволяет лекарственным препаратам в полной мере проявить свою противоопухолевую активность.

Были попытки использовать для ГИПХ **гипотонические растворы**. Однако в первых же исследованиях у пациентов часто развивались необъяснимые внутрибрюшинные кровотечения при отсутствии фармакокинетических преимуществ.

Также для ГИПХ возможно применять **гипертонические растворы**, которые обеспечивают пролонгированное воздействие цитостатика на опухоли в брюшной полости. Основной недостаток этих растворов – разбавление раствора химиопрепарата за счет привлечения жидкости в брюшную полость из-за разницы осмотических давлений.

Перспективным является использование для ГИПХ **изотонических высокомолекулярных растворов**.

Такие растворы, как икодекстрин, обеспечивают длительное нахождение большого объема перфузата в брюшной полости и замедленное выведение химиопрепарата из брюшной полости.

Тем не менее, это не обязательно означает, что лекарственный препарат будет воздействовать на большее число опухолевых клеток, поскольку на данный момент нет доказательств того, что икодекстрин в полной мере высвобождает химиотерапевтические препараты.

Еще один изоосмолярный высокомолекулярный раствор, который рассматривается как потенциальный растворитель для лекарственных препаратов в ГИПХ, – это 6 % раствор гидроксипроксиэтилкрахмала (hetastarch).

Данный раствор был успешно использован для пролонгации

времени нахождения гемцитабина и паклитаксела в брюшной полости в исследованиях на животных.

Также в доклинических исследованиях было показано, что 6 % раствор гидроксиэтилкрахмала обеспечивает меньший клиренс химиопрепаратов из брюшной полости, чем физиологический раствор.

Кроме того, раствор гидроксиэтилкрахмала, в отличие от раствора икодекстрина, обеспечивает полное и быстрое высвобождение растворенного цитостатика из раствора во время проведения химиоперфузии.

Объем перфузата для ГИПХ, как правило, составляет 4-6 л.

Осложнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии и способы их устранения

Интраоперационные осложнения:

- повышение внутрибрюшного давления;
- кровопотеря;
- гипотензия (снижение артериального давления >20 %);
- метаболический ацидоз;
- системная гипертермия (>38,5°C);

Наиболее вероятным интраоперационным осложнением ГИПХ, с которым можно столкнуться, является повышение внутрибрюшного давления вследствие нарушения оттока перфузата по отводящему зонду. Оно легко купируется сменой положения больного, изменением объемной скорости перфузии или сменой направления потока в отводящих и приводящих дренажах.

Послеоперационные осложнения:

- несостоятельность анастомоза;
- парез кишечника;
- внутрибрюшное кровотечение;
- нефротоксичность;
- гипопроteinемия;
- гематологические осложнения;
- эметогенные осложнения;
- пневмония;
- болевой синдром.

Первые три из перечисленных осложнений обусловлены, главным образом, не самой ГИПХ, а предшествующей ей циторедуктивной операцией, ее характером и масштабом.

Проявления нефротоксичности наиболее характерны для цисплатина: повышение уровня креатинина и мочевины на 2-7 сутки после операции. Данные изменения носят транзиторный характер, и значения показателей возвращаются к норме на фоне инфузионной терапии с форсированием диуреза.

Механизм снижения белка плазмы после ГИПХ – многофакторный. Страдает белковообразовательная функция печени, происходит потеря белка вследствие интраоперационной кровопотери. Кроме того, имеет значение еще один фактор – термический ожог брюшины, вызывающий длительное истечение экссудата из брюшной полости. Этот период продолжается от 4 до 7 дней.

При анализе гематологических осложнений отмечается, что показатели крови самостоятельно возвращаются в границы нормы на 12-16 сутки без необходимости в гемостимулирующей терапии.

Наиболее выраженное эметогенное действие химиопрепаратов подтверждено для цисплатина. Рвота может сохраняться в течение 3-4 дней. Рвота носит как самостоятельный характер, так и сопровождается парезом желудочно-кишечного тракта.

Специфической чертой раннего послеоперационного периода у больных, перенесших ГИПХ, является длительный, более 2-3 суток, парез кишечника, сохраняющийся дольше, чем после обычных циторедуктивных операций. Дополнительными факторами, влияющими на темп восстановления функции кишечника, являются объем резекции полых органов и обширная лимфодиссекция забрюшинного пространства. В основном, явления пареза разрешаются консервативной терапией.

У пациентов, у которых ГИПХ выполнялась с доксорубицином, послеоперационный период может сопровождаться выраженным болевым синдромом, продолжающимся до 7 суток, что связано с асептическим воспалением брюшины.

Большинство из описанных осложнений носят временный характер, не оставляя существенных последствий и, как правило, не удлиняя пребывание больных в стационаре.

Эффективность гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии

В течение 2015 г. ГИПХ в сочетании с циторедуктивной операцией была выполнена у 38 пациентов, из которых:

- 15 – с местно-распространенным и диссеминированным раком желудка;
- 16 – с рецидивами рака яичников;
- 7 – с псевдомиксомой брюшины.

Из 15 больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка у 10 больных с ограниченным карциноматозом выполнена гастрэктомия, перитонеумэктомия. У 4 больных местно-распространенным раком с выходом опухоли на серозную оболочку выполнена гастрэктомия. У 1 больного с поражением регионарных лимфатических узлов радикальная операция была выполнена без предварительной лапароскопии в связи с осложненным течением заболевания (наличием стеноза). ГИПХ выполнялась с цисплатином в дозе **100 мг/м²**.

У 16 пациентов с рецидивами рака яичников выполненные хирургические вмешательства носили расширенный и агрессивный характер, включавшие: парааортальную лимфаденэктомию, экстирпации культи шейки матки, краевую резекцию мочевого пузыря, удаление рецидивных узлов, резекцию различных отделов толстой кишки с формированием толсто-толстокишечных анастомозов, а у 1 пациента (7,1 %) – с формированием колостомы. В качестве лекарственного препарата использован цисплатин в дозе **100 мг/м²**.

Из 7 пролеченных больных с псевдомиксомой брюшины 3 пациента поступили на лечение с рецидивом заболевания. У 1 больного ГИПХ в сочетании с циторедуктивной операцией проводилась дважды. Выполненные хирургические вмешательства включали: гемиколэктомию, спленэктомию, оментэктомию, резекцию хвоста поджелудочной железы, удаление рецидивных опухолевых узлов. Трем больным была выполнена перитонеумэктомия. В 5 случаях химио-перфузия проводилась с цисплатином (100-250 мг), в 2 – с митомицином С (40 мг) и в 1 использована комбинация препаратов (цисплатин 100 мг + митомицин С 20 мг). Режим ГИПХ у всех пациентов: длительность 60-90 мин., температура перфузата в брюшной полости – 42-43°C.

Единственным интраоперационным осложнением ГИПХ было повышение внутрибрюшного давления вследствие нарушения оттока перфузионного раствора по отводящему зонду. Это легко купировалось сменой положения пациента, изменением объемной скорости перфузии или сменой направления потока в отводящих и приводящих дренажах.

У пациентов с местно-распространенным и диссеминированным раком желудка в послеоперационном периоде из хирургических осложнений, связанных с проведением химиоперфузии, следует выделить болевой синдром и парез кишечника длительностью более 3 суток.

Увеличения частоты несостоятельности анастомозов или других гнойно-септических осложнений по сравнению с пациентами, получившими только хирургическое лечение, отмечено не было.

Выполнение внутрибрюшинной химиоперфузии позволило добиться стабилизации процесса у всех 15 больных.

У 11 из 16 больных с рецидивами рака яичников была достигнута оптимальная циторедукция (диаметр оставшихся опухолевых очагов < 1 см), а у 5 больных – субоптимальная циторедукция (диаметр оставшихся опухолевых очагов от 1 до 3 см).

Наблюдаемые послеоперационные осложнения представлены в таблице 6.

Таблица 6

Послеоперационные осложнения циторедуктивной операции и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии у пациентов с раком яичников

Осложнения	n (%)
Нефротоксичность I-II ст.	5 (33,3)
Гипопротеинемия	2 (12,5)
Гематологическая токсичность I-II ст.	0
Лихорадка (до 7 суток)	3 (18,7)
Рвота I-II ст.	2 (12,5)
Болевой синдром (от 3 до 8 суток)	0
Парез кишечника (от 3 до 5 суток)	2 (12,5)
Кишечная непроходимость	0
Несостоятельность анастомозов	0

Проявления нефротоксичности, характерные для цисплатина, в виде повышения уровня креатинина и мочевины на 2-7-е сутки были выявлены у 33,3 % больных и носили транзиторный характер со снижением показателей на фоне инфузионной терапии с форсированием диуреза.

Развившиеся гематологические осложнения ни в одном случае не потребовали применения стимулирующих гемопоэз факторов, показатели крови самостоятельно возвращались в границы нормы через 12-16 суток.

Специфической чертой раннего послеоперационного периода у больных с эметогенными осложнениями являлся длительный (более 2-3 суток) парез кишечника, чего не наблюдалось у пациентов после циторедуктивных операций без химиоперфузии.

Также дополнительными факторами, влияющими на темп восстановления функции кишечника, были объем резекции полых органов и, особенно, обширная лимфодиссекция забрюшинного пространства.

Из непосредственных эффектов гипертермической перфузии следует отметить купирование изнуряющего асцита у 6 больных (37,5 %) после выполнения гипертермической внутрибрюшинной химиоперфузии.

Из 7 пациентов с псевдомиксомой брюшины у 2 были зарегистрированы серьезные послеоперационные осложнения. У одного больного на третьи сутки после операции образовался дефект задней стенки желудка, и развилась несостоятельность наложенного толсто-толстокишечного анастомоза, что потребовало выполнения релапаротомии. Еще у одного пациента произошла перфорация стенки желудка, и развилось желудочно-кишечное кровотечение, что привело к гибели больного от прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне тяжелого абдоминального сепсиса.

Стоит отметить удовлетворительные отдаленные результаты лечения с использованием внутрибрюшинной химиоперфузии: двое пациентов, оперированных по поводу рецидива псевдомиксомы брюшины, живы 15 и 28 месяцев. Еще двое больных, поступивших с впервые поставленным диагнозом, живы 24 и 4 месяца.

Таким образом, ГИПХ является безопасным и эффективным методом лечения злокачественных новообразований, поражающих органы брюшной полости.

При соблюдении разработанных оперативных и перфузионных приемов данный вид помощи больным минимизирует побочные эффекты, обусловленные системным действием противоопухолевых препаратов, и может быть использован на разных, в том числе и поздних стадиях заболевания.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с ГИПХ могут быть улучшены за счет оптимизации тактики хирургического лечения, предшествующего выполнению химиоперфузии.

Тем не менее, уже сейчас очевидно, что для определенных категорий онкологических больных, ранее получавших только паллиативную помощь, комбинированный лечебный подход с проведением ГИПХ является реальным шансом на достижение долгосрочной выживаемости.

Тема 4. Гипертермическая химиоперфузия плевральной полости

Еще одним вариантом полостной химиоперфузии является гипертермическая химиоперфузия плевральной полости. Все основные принципы интраперитонеальной химиоперфузии (сочетание с оптимальной циторедукцией, комбинирование с гипертермией, характеристики перфузата) также справедливы для данного вида химиоперфузии.

Показания для гипертермической химиоперфузии плевральной полости:

- 1) злокачественная мезотелиома плевры,
- 2) метастатическое поражение плевры при различных злокачественных новообразованиях (чаще всего – рак легкого, молочной железы, лимфома).

В лечении мезотелиомы плевры на сегодняшний день используется практически весь арсенал противоопухолевых методов лечения, включая как традиционные хирургические, химиотерапевтические и лучевые методы, так и менее распространенные способы, такие, как иммунотерапия, генная терапия, фотодинамическая терапия. Однако, несмотря на такое разнообразие, эффективность лечения больных злокачественной мезотелиомой плевры остается низкой. Ведущей причиной смерти этих пациентов являются локо-региональные рецидивы. Во многом это объясняется тем фактом, что в отличие от многих злокачественных заболеваний, при мезотелиоме плевры риск локо-региональных рецидивов особенно высок, а, учитывая особенности локализации опухолевого процесса, выполнение повторных хирургических вмешательств при рецидивах обычно невозможно. Недостаточная эффективность методов комбинированного лечения приводит к отсутствию стандартов оказания специализированной помощи больным мезотелиомой. В связи с местным характером опухоли и ее рецидивов, плохо поддающихся лечению существующими методами, гипертермическая химиоперфузия плевральной полости как вариант высокодозной регионарной химиотерапии выглядит перспективным методом лечения таких пациентов.

Метастатическое поражение плевры является признаком значительного распространения опухолевого процесса и имеет место при опухолях различной локализации. В 42-77 % случаях обращения больного с онкологическим заболеванием по поводу плеврита выявляется его злокачественная природа. Ввиду тесной анатомической связи лёгкого с плеврой, ведущей причиной возникновения опухолевого плев-

рита служит рак лёгкого (примерно 40 % от всех случаев). Второй по частоте причиной возникновения плеврита является рак молочной железы (примерно 25 %), затем лимфома (10 %), рак яичников (примерно 5 %) и рак органов желудочно-кишечного тракта (5 %). Прогноз у пациентов с карциноматозом плевры пессимистичный, медиана выживаемости составляет примерно 4 месяца, а одногодичная выживаемость колеблется по различным данным от 16 до 20 %. Основным способом лечения данной категории пациентов остаётся паллиативная помощь, а именно эвакуация плеврита и выполнение плевродеза с целью предотвращения накопления жидкости в плевральной полости. Хорошо зарекомендовавший себя метод лечения перитонеального канцероматоза, заключающийся в сочетании гипертермической химиоперфузии и циторедуктивной операции, оказался эффективным и в случаях метастатического поражения плевры.

Противопоказания для гипертермической химиоперфузии плевральной полости:

- 1) хроническая сердечная недостаточность;
- 2) спайки в плевральной полости;
- 3) признаки некроза в плевральной полости.

Выполнение циторедуктивной операции перед гипертермической химиоперфузией плевральной полости

Гипертермической химиоперфузии плевральной полости **предшествует хирургический этап – циторедуктивная операция**, техника которой отличается в зависимости от характера опухолевого поражения плевры.

В случае мезотелиомы плевры (рисунки 7-10) после выполнения торакотомии проводится экстраплевральное выделение лёгкого до диафрагмы с резекцией перикарда. Из дополнительного доступа мобилизуется диафрагмальная часть париетальной плевры с частичной резекцией диафрагмы и ее протезированием при необходимости. Экстраплеврально выделяются лёгочная артерия, лёгочные вены на стороне операции, лигируются и пересекаются. Мобилизуется и пересекается главный бронх. После удаления препарата с диафрагмальной, медиастинальной плеврой проводится протезирование мышечного слоя диафрагмы хирургической сеткой. Гемостаз достигается использованием электро- и аргоноплазменной коагуляции.

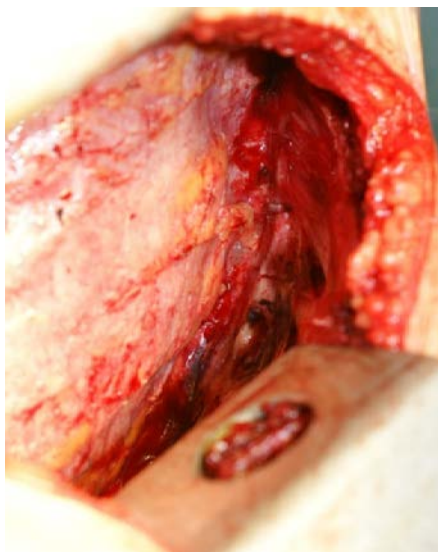


Рис. 7. Интраоперационное фото. Вид плевральной полости при экстраплевральном выделении препарата.

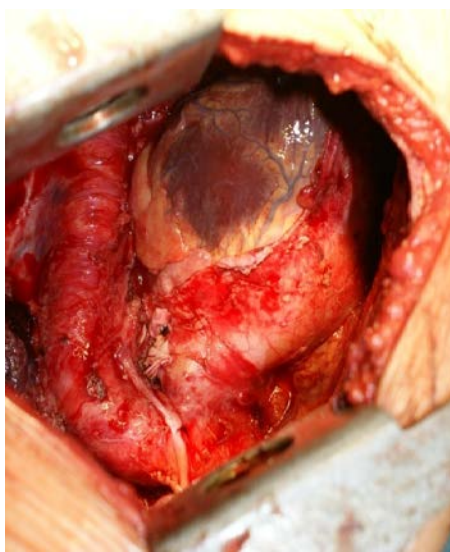


Рис. 8. Интраоперационное фото. Вид плевральной полости после удаления препарата с резекцией перикарда.

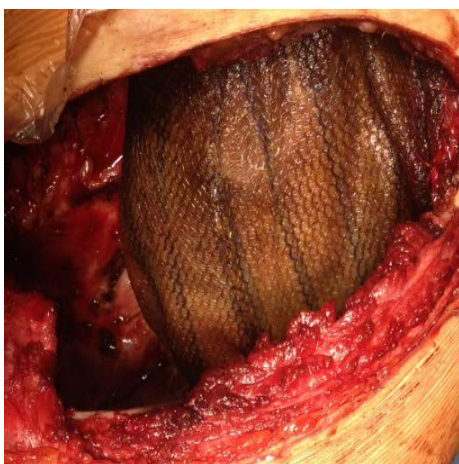


Рис. 9. Интраоперационное фото. Протезирование диафрагмы проленовой сеткой.

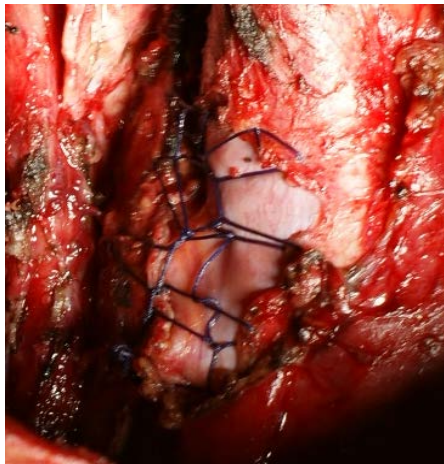


Рис. 10. Интраоперационное фото. Ушивание дефекта перикарда при помощи викриловой сетки.

Перикард ушивается редкими атравматичными швами (Vicryl 0) с образованием сетки. Некоторым пациентам может быть выполнена первичная бронхиопластика мышечным лоскутом на сосудистой ножке, сформированным из передней зубчатой мышцы. Всем пациентам со злокачественной мезотелиомой плевры проводится ипсилатеральная медиастинальная лимфаденэктомия.

В случаях метастатического поражения плевры пациентам выполняется хирургическое вмешательство в объёме резекции лёгкого, удаления метастатических очагов по плевре с плеврэктомией, также может быть выполнена экстраплевральная пневмонэктомия.

По окончании циторедуктивной операции производится непосредственно **гипертермическая химиоперфузия плевральной полости**. С этой целью используется аппарат для гипертермической химиоперфузии, состоящий из: резервуара на основе плевральной банки, набора стерильных магистралей, теплообменника с термостатом, роликового насоса, гравитационного лейкоцитарного фильтра, следящей аппаратуры, термостата (рис. 11).



Рис. 11. Внешний вид аппарата для гипертермической химиоперфузии плевральной полости.

Этапы гипертермической химиоперфузии плевральной полости

1. Установка дренажей для химиоперфузии

После выполнения хирургического пособия пациенту устанавливаются два плевральных дренажа: во II межреберье по среднеключичной линии или в VI межреберье по среднеключичной линии и в VIII межреберье по задней подмышечной линии. Торакотомная рана ушивается наглухо.

2. Изменение положения пациента на операционном столе

Выполняется поворот пациента на спину с уклоном на сторону операции.

3. Заполнение перфузионного контура

В собранный перфузионный контур вводится 3-4 л стерильного физиологического раствора и соответствующая доза противоопухолевого препарата (чаще – цисплатин в дозе 200 мг/м²).

4. Соединение магистралей перфузионного контура с дренажами в плевральной полости

Приток перфузата осуществляется через дренаж, установленный в VIII межреберье по задне-подмышечной линии, а отток – через дренаж, установленный во II межреберье по среднеключичной линии.

5. Начало циркуляции перфузата по замкнутому контуру

Скорость циркуляции перфузата – **500-700 мл/мин**, температура перфузата – **42,0-42,5°C** (в магистрале на приток). Длительность химиоперфузии – **60-120 мин.**, в зависимости от особенностей опухоли и состояния пациента.

6. Завершение химиоперфузии

Производится эвакуация перфузата из плевральной полости. Дренажи отсоединяются от перфузионного контура и подключаются к системе контролируемого отрицательного давления, за исключением пациентов, которым выполнена экстраплевральная пневмонэктомия.

Схематично выполнение гипертермической химиоперфузии плевральной полости изображено на рис. 12.

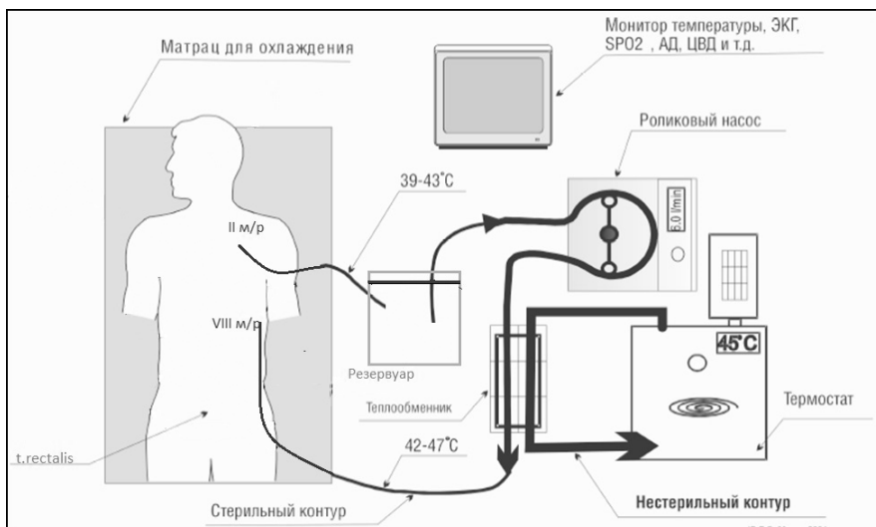


Рис. 12. Схема гипертермической химиоперфузии плевральной полости.

На протяжении всего времени химиоперфузии производится мониторинг температуры перфузата и тела пациента при помощи четырёх цифровых термометров: два термометра измеряют температуру на входе и выходе из плевральной полости, и два термометра измеряют ректальную и аурикулярную температуры пациента. Также контролируется внутриплевральное давление с целью опосредованного контроля за положением средостения.

Всем пациентам в послеоперационном периоде помимо стандартной комплексной интенсивной терапии проводится антиэметическая терапия, контроль выделительной функции почек, лабораторный и рентгенологический контроль.

Осложнения гипертермической химиоперфузии плевральной полости

1. Осложнения, обусловленные системным действием химиопрепаратов: тошнота, рвота, нейтропения, почечная недостаточность.

2. Осложнения, обусловленные хирургическим вмешательством: несостоятельность культи главного бронха, дыхательная недостаточность, пневмония, анемия, парез возвратного гортанного нерва.

3. Осложнения, обусловленные сочетанием гипертермии, химиотерапии и хирургического вмешательства: краевой некроз торакотомной раны, болевой синдром.

Для профилактики возможных интра- и послеоперационных осложнений при сочетании гипертермии, химиотерапии и хирургического лечения целесообразно соблюдать следующие **правила**:

- проводить тщательный гемостаз с применением аргоноплазменной коагуляции по причине создания обширной раневой поверхности;

- выполнять протезирование перикарда редкими швами с созданием сетки с целью недопущения тампонады перикарда;

- выполнять гипертермическую химиоперфузию плевральной полости в положении пациента на спине с поворотом на сторону операции с целью предотвращения дислокации органов средостения;

- произвести эвакуацию перфузата из плевральной полости после завершения гипертермической химиоперфузии;

- проводить массивную внутривенную гидратацию, введение антиэметиков как во время оперативного вмешательства, так и в течение 48 часов после него.

Эффективность гипертермической химиоперфузии плевральной полости

Проанализированы результаты лечения 54 больных, которым выполнено оперативное вмешательство в объёме максимальной хирургической циторедукции в сочетании с гипертермической химиоперфузией плевральной полости: 39 больных с метастатическим поражением плевры и 15 больных со злокачественной мезотелиомой плевры.

Группа больных со вторичными злокачественными новообразованиями плевры представлена пациентами с IV стадией опухолевого процесса с изолированным метастатическим поражением плевры. Наибольшее количество больных (8 человек, 20,5 %) составили больные раком лёгкого, 6 человек (15,4 %) – больные саркомой

Юинга, 4 (10,3 %) – остеогенной саркомой, 3 пациента (7,7 %) страдали липосаркомой различных локализаций с метастатическим поражением плевры. У 2-х пациенток вторичное поражение плевры было обусловлено прогрессированием рака яичников, и ещё у 2-х – меланомой кожи. У остальных 14 пациентов наблюдались различные нозологические варианты, такие, как: рак молочной железы – 1 пациент (2,5 %), атипичный карциноид – 1 пациент (2,5 %), рак вилочковой железы – 1 пациент (2,5 %), саркома лёгкого – 1 пациент (2,5 %), синовиальная саркома – 1 пациент (2,5 %), фиброзная гистиоцитома – 1 пациент (2,5 %), злокачественная гигантоклеточная опухоль – 1 пациент (2,5 %), примитивная нейроэктодермальная опухоль – 1 пациент (2,5 %), хондросаркома – 1 пациент (2,5 %) и т.п.

Типичная рентгенологическая картина при первичных и вторичных поражениях плевры представлена на рисунках 13 и 14.

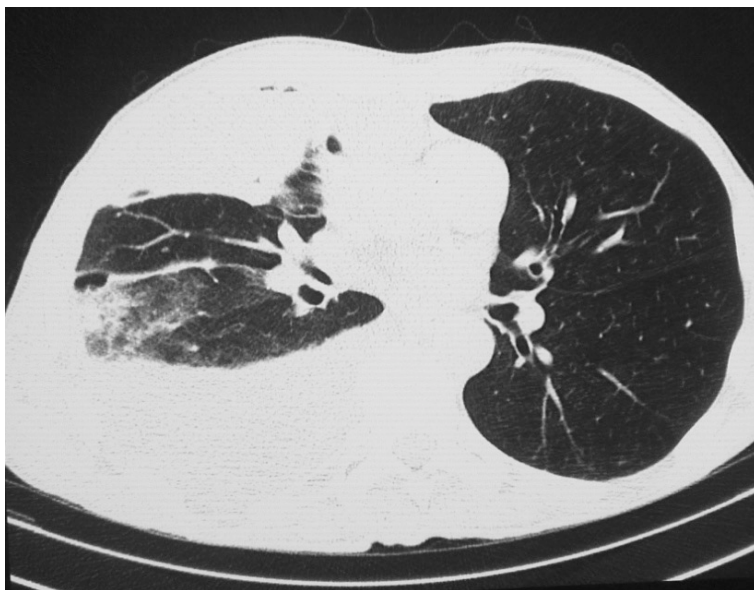


Рис. 13. КТ-картина мезотелиомы плевры справа. Определяется осумкованная жидкость в правой плевральной полости.

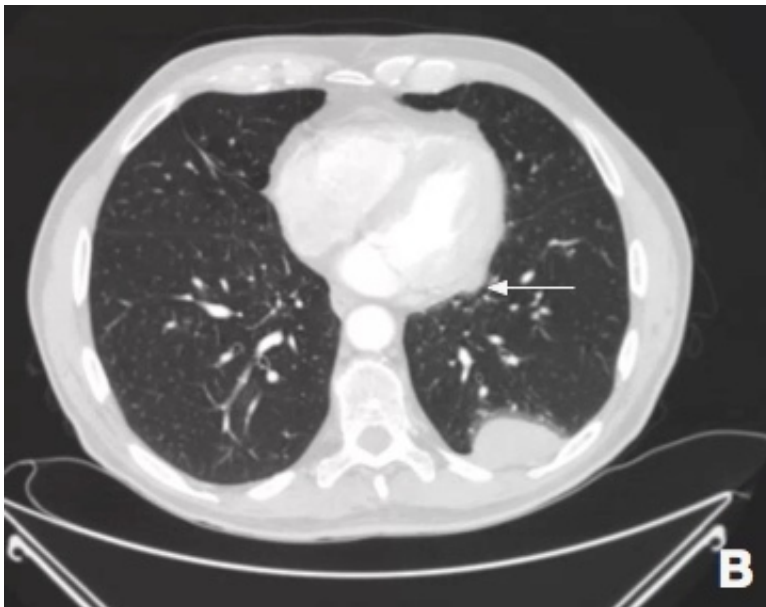


Рис. 14. КТ-картина метастатического поражения плевры слева. Узловое поражение размерами 14×6 мм медиастинальной (указано стрелкой) и костальной размерами 86×39 мм плевры.

У пациентов со злокачественной мезотелиомой плевры выполнялось хирургическое вмешательство в объеме экстраплевральной пневмонэктомии либо плеврэктомии.

У больных со вторичным поражением плевры выполнялось хирургическое вмешательство в объеме, представленном в табл. 7.

Таблица 7

Объем оперативного вмешательства у больных со вторичным метастатическим поражением плевры

Объем резекции, сопровождавший выполнение плеврэктомии	Количество больных	
	Абсолютное число, чел	Относительное значение, %
Пневмонэктомия	10	25,63
Декортикация лёгкого	6	15,38
Лобэктомия	3	7,7
Атипичная резекция лёгкого	9	23,08
Блок-резекция грудной стенки + резекция лёгкого	9	23,08
Удаление опухоли средостения	2	5,13
Всего:	39	100

По окончании хирургического этапа у всех больных выполнялась гипертермическая химиоперфузия плевры по описанной методике.

Непосредственно ни в ходе операции, ни в ходе химиоперфузии осложнений не наблюдалось. Также в ходе самой процедуры химиоперфузии, которая проводилась как в операционной, так и в палате интенсивной терапии, осложнений не зафиксировано. Послеоперационные осложнения комплексного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями плевры были те же, что уже описаны выше.

Наблюдалось 2 случая послеоперационной летальности: умерли 1 пациент с мезотелиомой плевры и 1 – со вторичным злокачественным поражением плевры.

В первом случае (мезотелиома плевры) причиной послужил хилоторакс, который, несмотря на реторакотомию, клипирование d. thoracicus в типичном месте, осложнился развитием эмпиемы плевры с необходимостью искусственной вентиляции легкого с неизбежным повышением внутритрахеального давления, на фоне которого развилась несостоятельность швов культи правого главного бронха на 42 сутки после оперативного вмешательства. Летальный исход наступил

на 53 сутки после операции, причиной смерти явился сепсис на фоне эмпиемы плевры. Во втором случае причиной смерти явился отёк головного мозга, не связанный с проводимой терапией.

Таким образом, случаи летальных исходов в обеих группах не были связаны с выполнением гипертермической химиоперфузии и были обусловлены объёмом и тяжестью выполняемого хирургического вмешательства.

Медиана наблюдения больных составила 21 мес. (от 9 до 89 мес.). Только одной пациентке выполнялась билатеральная гипертермическая химиоперфузия с интервалом 13 мес. ввиду прогрессирования с поражением контралатеральной плевральной полости. Из 39 больных с изолированным метастатическим поражением плевры, получивших лечение в объёме максимальной хирургической циторедукции и гипертермической химиоперфузии плевральной полости, прослежены отдалённые результаты у 33 пациентов. Медиана наблюдения пациентов составила 14 месяцев, при этом на момент завершения наблюдения в живых остаются 16 пациентов (41 %). Летальность за первый год наблюдения составила 30 %. При исследовании безрецидивной выживаемости получены следующие данные: медиана составила 11 мес. (рис. 15).

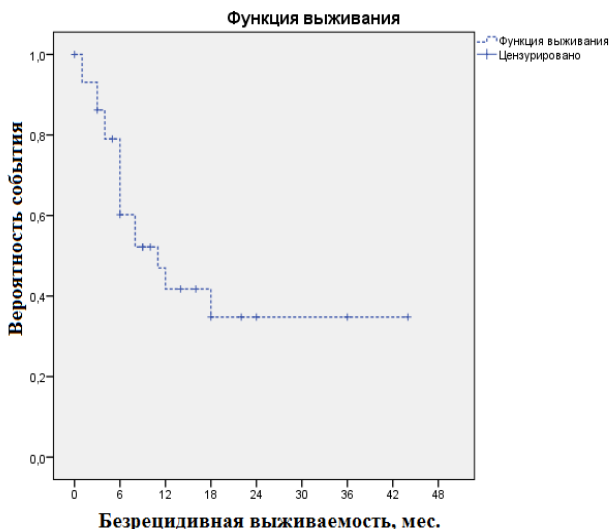


Рис. 15. Безрецидивная выживаемость больных вторичными злокачественными новообразованиями плевры, которым проведено мультимодальное лечение с применением гипертермической химиоперфузии.

Медиана общей выживаемости в этой группе составила 23 мес. (рис. 16).

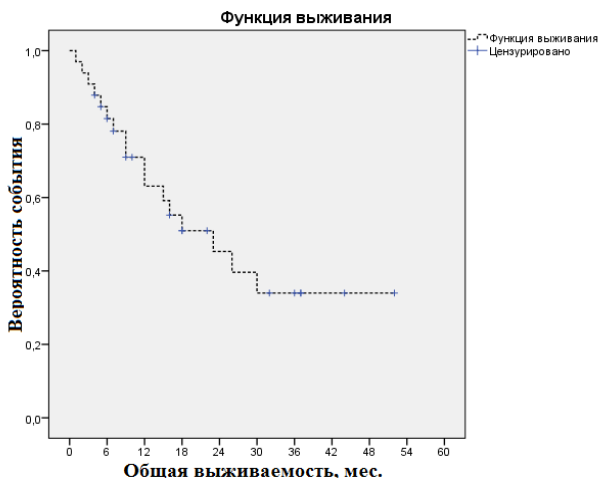


Рис. 16. Общая выживаемость в группе больных вторичными злокачественными новообразованиями плевры, которым проведено мультимодальное лечение с применением гипертермической химио-перфузии.

Контрольная группа с целью сравнения отдалённых результатов не набиралась, исходя из дизайна исследования, ввиду невозможности адекватного сопоставления больных по основным прогностическим факторам. Согласно данным литературы медиана выживаемости пациентов с карциноматозом плевры составляет около 4 месяцев, а основным способом лечения остается паллиативная помощь (эвакуация плеврита и выполнение плевродеза) с целью улучшения качества жизни больных. В свою очередь, при применении комплексного подхода, сочетающего хирургическое вмешательство с гипертермической химио-перфузии плевры, в группе больных вторичными поражениями плевры наблюдается высокая медиана как безрецидивной (11 мес.), так и общей (23 мес.) выживаемости.

В группе больных со злокачественной мезотелиомой плевры зафиксированы следующие отдалённые результаты: в данной группе 1 пациент жив без признаков рецидива заболевания 89 мес. У одного

пациента через 24 месяца после оперативного лечения выявлен рецидив заболевания – метастатическое поражение лимфатических узлов средостения и надключичных лимфатических узлов. На фоне проводимой терапии наблюдается частичный регресс метастазов. Больной находится под динамическим наблюдением. У тринадцати пациентов в процессе динамического наблюдения выявлено прогрессирование заболевания. Из них двенадцать больных умерли от генерализации опухолевого процесса. В одном случае отмечен летальный исход на 53 сутки после выполненной операции вследствие несостоятельности швов культи бронха и развившейся эмпиемы плевры. При аутопсии признаков метастатического поражения выявлено не было.

На рис. 16 представлены графики общей выживаемости в группах больных, пролеченных как с применением мультимодального подхода, так и без него.

Медиана общей выживаемости больных, у которых выполнялась гипертермическая химиоперфузия, составила 18,8 мес., тогда как у больных после хирургического лечения без химиоперфузии (контрольная группа) она равнялась 10,2 мес. ($p = 0,016$) (рис. 17).

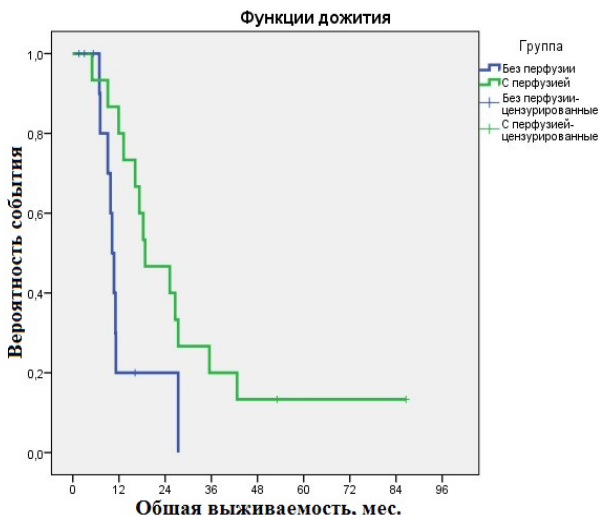


Рис. 17. Динамика общей выживаемости больных со злокачественной мезотелиомой плевры, которым было проведено мультимодальное лечение с применением химиоперфузии (зеленая линия) и которым не проводилась химиоперфузия (синяя линия).

При анализе полученных данных также выявлено, что одногодичная выживаемость после комплексного лечения составила 80 % против 40 % в контрольной группе.

Медиана безрецидивной выживаемости в группе больных с применением химиоперфузии составила 12 мес., в контрольной группе – 7,5 месяцев ($p > 0,05$) (рис. 18).

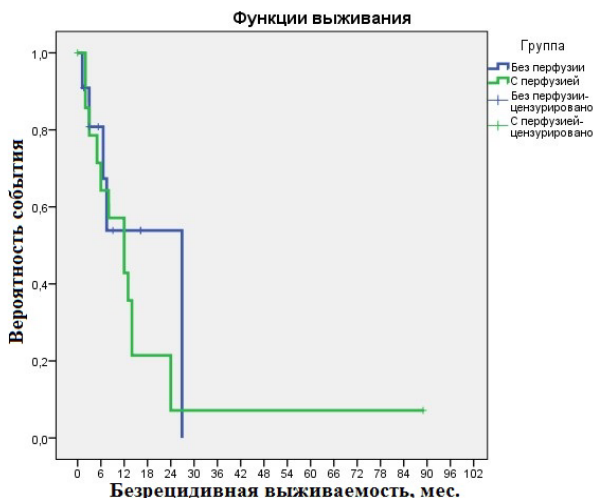


Рис. 18. Динамика безрецидивной выживаемости больных со злокачественной мезотелиомой плевры, которым было проведено мультимодальное лечение с применением химиоперфузии (зеленая линия) и которым не проводилась химиоперфузия (синяя линия).

Приведенные выше данные свидетельствуют о высокой эффективности метода гипертермической химиоперфузии плевральной полости в сочетании с циторедуктивной операцией в лечении пациентов как с первичными, так и со вторичными опухолевыми поражениями плевры.

Поскольку на сегодняшний день таким больным предлагается преимущественно паллиативная помощь, имеет смысл более подробно изучить и предложить для внедрения в стандарты лечения метода гипертермической химиоперфузии плевральной полости.

Тема 5. Изолированная химиоперфузия легкого

Изолированная химиоперфузия лёгкого (ИХПЛ) представляет собой хирургическую процедуру, в процессе которой происходит выключение всего лёгкого из кровообращения и перфузия его раствором, содержащим высокие концентрации противоопухолевого препарата, что позволяет осуществить доставку высоких доз противоопухолевых препаратов в лёгкое, избегая при этом системного действия препарата.

Единственным показанием для выполнения ИХПЛ является метастатическое поражение легких.

Пятилетняя выживаемость пациентов с метастатическим поражением лёгких без лечения составляет не более 5 %. В тоже время, метастатические изменения в легочной ткани при успешном излечении от первичной злокачественной опухоли могут оставаться последним проявлением заболевания.

Основным методом оказания помощи пациентам с изолированным метастатическим поражением легких является хирургический. Результаты хирургического лечения пациентов с метастатическими изменениями в лёгких не всегда являются удовлетворительными. В зависимости от локализации первичной опухоли пятилетняя выживаемость составляет не более 40 %.

Важным недостатком хирургического лечения изолированного метастатического поражения лёгких является невозможность воздействовать на микрометастазы в легочной ткани, что приводит к рецидиву метастатического поражения лёгких более чем у трети оперированных пациентов.

В таких случаях приходится выполнять повторные операционные вмешательства, отличающиеся повышенным травматизмом и осложненным послеоперационным течением.

В настоящее время различные режимы системной химиотерапии дополняют хирургическое лечение и являются весьма эффективными при метастазировании опухолей яичка, хорионэпителиомы, остеогенной саркомы и рака молочной железы.

Тем не менее, одной из причин невысокого уровня выживаемости пациентов после хирургической резекции легочных метастазов в сочетании с системной химиотерапией при метастазировании опухо-

лей других локализаций может быть неспособность достижения эффективных концентраций противоопухолевого препарата в лёгких.

В связи с этим, одним из перспективных путей улучшения результатов лечения пациентов с изолированным метастатическим поражением лёгких считается сочетание циторедуктивной операции и изолированной перфузии органа противоопухолевым препаратом в дозе, превышающей его лечебную концентрацию при системном введении.

Впервые методика ИХПЛ у человека была применена в 1958 году О. Стееч с соавторами при лечении семи больных с карциномой лёгкого. Выполнялась одновременная билатеральная перфузия с использованием двух аппаратов искусственного кровообращения для большого и малого кругов кровообращения. Однако данная техника не получила дальнейшего применения из-за сложности и травматичности вмешательства.

Метод ИХПЛ одного лёгкого с использованием одного аппарата искусственного кровообращения, подключаемого через полости сердца, был предложен в начале 70-х годов прошлого столетия.

На тему проведения ИХПЛ опубликовано, пожалуй, наименьшее количество работ и доступно наименьшее количество информации в сравнении с другими видами химиоперфузии.

Это во многом обусловлено сложностью выполнения процедуры – немногие врачи владеют техникой ИХПЛ – а также особенностями послеоперационного ведения таких пациентов, куда входит комплекс мер по профилактике и лечению развивающихся осложнений.

Абсолютные противопоказания к ИХПЛ:

- острая сердечно-сосудистая недостаточность;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- декомпенсированная и терминальная полиорганная недостаточность.

Относительные противопоказания к ИХПЛ:

- наличие отдаленных метастазов в других органах;
- невозможность выполнения полной метастазэктомии.

Этапы метастазэктомии в сочетании с изолированной химиоперфузией легкого

1. Торакотомия.
2. Ревизия органов плевральной полости.
3. Удаление всех определяемых в паренхиме легкого метастатических очагов.

При значительных размерах метастазов, выходящих за анатомические границы структур легкого, локализации очагов в прикорневой зоне и при выявлении поражения лимфатического аппарата корня легкого и средостения производятся анатомические резекции легкого – сегментэктомии, лобэктомии.

4. ИХПЛ

а. Подготовка к ИХПЛ: «выключение» легкого из кровообращения, выделение и канюляция легочной артерии и легочных вен.

б. ИХПЛ.

в. Отмывание изолированного легкого после ИХПЛ.

г. Ушивание мест канюляции сосудов и включение легкого в кровообращение.

Методика изолированной химиоперфузии легкого

После метастазэктомии производится задняя медиастинотомия, выделение и временное пережатие на время перфузии доступных бронхиальных

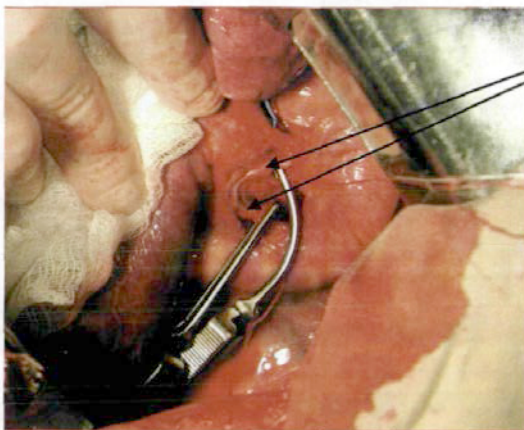


Рис. 19. Этап выделения и пережатия двух левых бронхиальных артерий (1), отходящих от аорты, при левосторонней торакотомии.

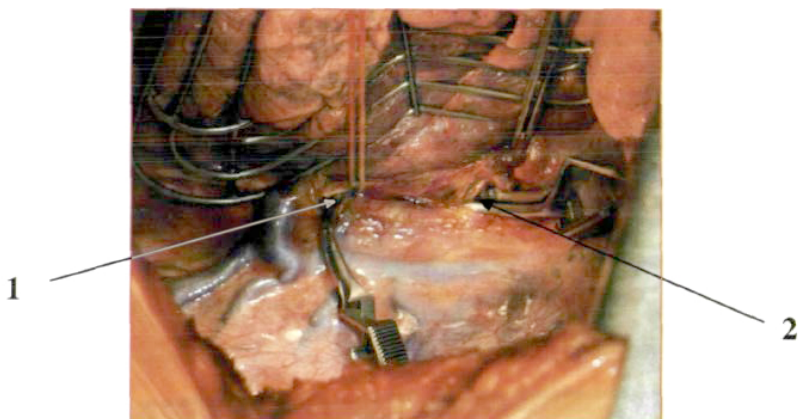


Рис. 20. Этап выделения и пережатия бронхиальных артерий: (1) – правая бронхиальная артерия, отходящая от межреберной артерии, (2) – левая бронхиальная артерия, отходящая от аорты, при правосторонней торакотомии.

После выполнения передней медиастинотомии и продольной перикардотомии производится выделение устьев легочной артерии и обеих легочных вен (рис. 21).

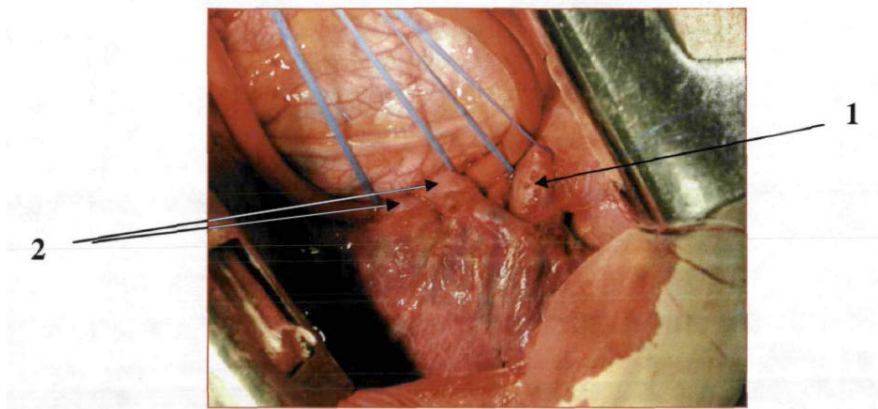


Рис. 21. Этап выделения устьев легочной артерии (1) и обеих легочных вен (2).

Далее пациенту внутривенно системно вводится гепарин из расчета 100 ЕД/кг массы тела.

Выполняется пережатие легочных сосудов при помощи сосудистых зажимов, в просвет сосудов устанавливаются и закрепляются канюли.

Канюли подсоединяются к перфузионным магистралям, тем самым создается замкнутый перфузионный контур.

Аппарат для ИХПЛ представлен на рисунке 22 и состоит из следующих элементов:

- 1 – центробежный перфузионный насос,
- 2 – блок управления насосом,
- 3 – мембранный оксигенатор, выполняющий также роль резервуара,
- 4 – фильтр.

Кроме этого, в состав перфузионного контура входит термостабирующее устройство, поддерживающее температуру перфузата на требуемом уровне.

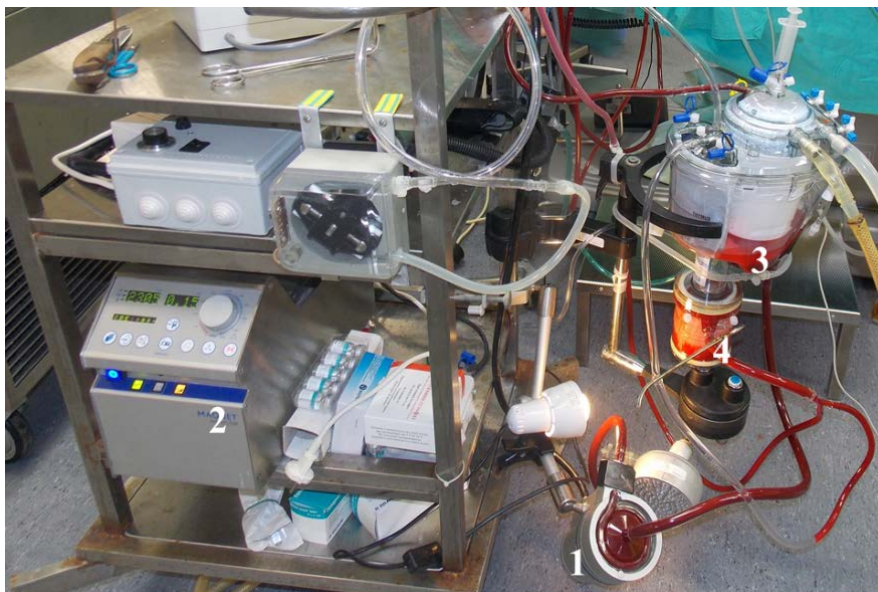


Рис. 22. Аппарат для изолированной химиоперфузии.

ИХПЛ производится в течение **30 мин** при температуре перфузата **37°C** (рис. 23).

В качестве перфузата используется стерильный физиологический раствор объемом 1000-1500 мл. В качестве противоопухолевого препарата для ИХПЛ, как правило используется мелфалан (30-50 мг) или цисплатин (110-135 мг/м²).

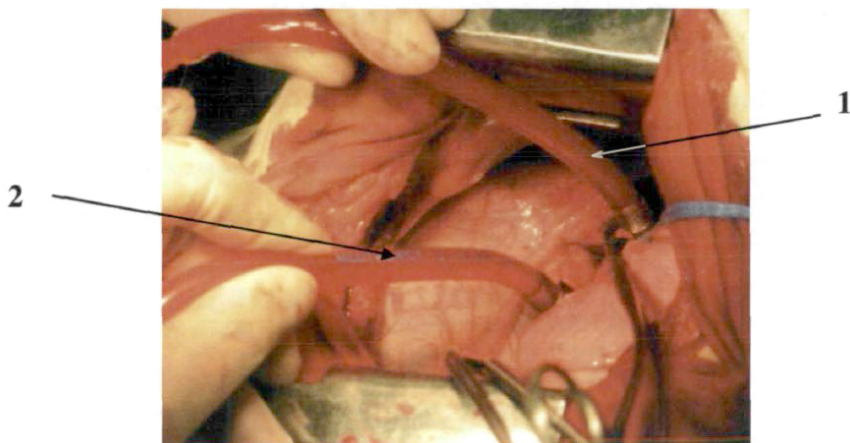


Рис. 23. Интраоперационный снимок во время изолированной химиоперфузии легкого. Канюли установлены в легочной артерии (1) и легочной вене (2).

Во время перфузии в оксигенатор осуществляется подача кислорода FiO_2 100 % с объемной скоростью 180-200 мл/мин для создания гипероксии в перфузируемом легком. Объемная скорость ИХПЛ должна составлять 180-220 мл/мин, так чтобы давление в легочной артерии не превышало **30 мм рт. ст.** Давление контролируется с помощью манометра, подключенного к артериальной магистрали перед канюлей.

Перфузия завершается отмыванием перфузируемого легкого от цитостатика с помощью 2000-2500 мл стерильного физиологического раствора. После этого ушиваются места канюляции сосудов, и легкое включается в кровообращение. Для нейтрализации гепарина системно вводится протамина сульфат из расчета 1,5 мг на каждые 100 ЕД гепарина.

Схема ИХПЛ представлена на рисунке 24, где:

- 1 – ствол правой легочной артерии,
- 2 – стволы легочных вен,
- 3 – зажимы для пережатия легочных стволов,
- 4 – перфузионные магистрали,
- 5 – теплообменник,
- 6 – центрифужный насос,
- 7 – оксигенатор.

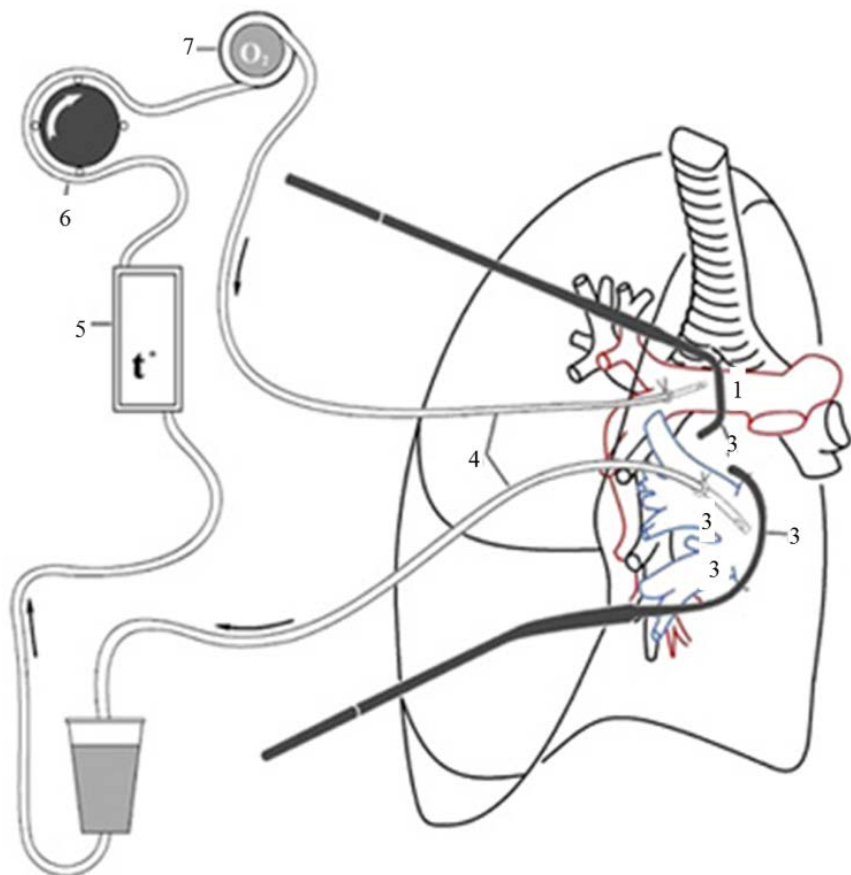


Рис. 24. Схема изолированной химиоперфузии правого легкого.

Ведение послеоперационного периода у пациентов после изолированной химиоперфузии легкого

В послеоперационном периоде всем пациентам назначается:

- 1) контрольное рентгенологическое обследование органов грудной клетки;
- 2) лабораторные исследования:
 - а. клинический анализ крови;
 - б. биохимический анализ крови;
 - в. коагулограмма;
 - г. определение газового состава крови;
 - д. общий анализ мочи.
- 3) Электрокардиография.

Кроме того, в послеоперационном периоде проводится лечение, включающее кратковременную профилактическую антибактериальную терапию, терапию антикоагулянтами, коррекцию водно-электролитных нарушений, терапию, направленную на предотвращение развития отека легкого, а также симптоматическая терапия.

Осложнения изолированной химиоперфузии легкого

Осложнения ИХПЛ можно разделить на три группы:

- 1) осложнения, связанные с процедурой химиоперфузии:
 - а. постперфузионный интерстициальный отек легкого;
- 2) осложнения, связанные с использованным цитостатиком:
 - а. тошнота,
 - б. рвота;
- 3) осложнения, не связанные непосредственно с ИХПЛ:
 - а. пневмония,
 - б. анемия,
 - в. мерцательная аритмия,
 - г. кровотечение,
 - д. хилоторакс.

Наиболее частым и серьезным осложнением ИХПЛ является **постперфузионный отек легкого**. Отек легкого определяется как патологическое состояние, возникающее в результате несостоятельности физиологических компенсаторных механизмов, поддержива-

ющих баланс между количеством жидкости, поступающей в лёгкое и покидающей его.

В том случае, если жидкость фильтруется через легочное микроциркуляторное русло быстрее, чем удаляется лимфатической системой, то происходит накопление жидкости в интерстициальных пространствах лёгких вокруг бронховаскулярных пучков и под плеврой (интерстициальный отек легкого).

Отек легкого развивается в тех случаях, если повышается скорость фильтрации жидкости через микрососудистый эндотелий за счет повышения любого из четырех давлений:

- микроваскулярного гидростатического давления,
- гидростатического давления в интерстициальном пространстве,
- микроваскулярного онкотического давления,
- онкотического давления в интерстициальном пространстве.

Тем не менее, на сегодняшний день нет однозначного объяснения того факта, что постперфузионный отек легкого развивается не у всех пациентов, подвергающихся ИХПЛ.

Предполагается, что вследствие повреждения эпителия легочных капилляров большими дозами химиопрепаратов увеличивается проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, в результате чего в лёгочную ткань проникает экссудат с высоким содержанием белков и форменных элементов крови.

По другим данным, патофизиологической основой развития постперфузионного отека легкого может являться повышение давления в лёгочной артерии выше 25-30 мм рт. ст. в процессе ИХПЛ. Повышенное давление в легочной артерии является причиной возрастания гидростатического давления в микрососудах лёгкого, что приводит к быстрой фильтрации жидкости в интерстициальные пространства лёгких и, в конечном итоге, гидростатическому отёку лёгкого.

Низкое онкотическое давление перфузионного раствора, способствующее движению жидкости в интерстициальное пространство, а также пережатие нижней лёгочной связки и бифуркационных лимфатических узлов на время проведения ИХПЛ, затрудняющее отток по лимфатическим сосудам, также способствуют возникновению постперфузионного отека легкого.

КТ-картина интерстициального отёка лёгкого характеризуется изменением интерстициальных структур в направлении корня лёгко-

го: утолщением межацинных и междольковых перегородок стенок артерий и бронхов, уплотнением и увеличением объема прикорневой клетчатки, что на аксиальных срезах проявляется равномерным утолщением междольковых перегородок, наличием центрилобулярных очагов, перибронхиальных и периваскулярных муфт.

На обзорных рентгенограммах лёгких при интерстициальном отёке лёгких определяются линии Керли.

Всем пациентам с постперфузионным отеком легкого в раннем послеоперационном периоде проводится:

- оксигенотерапия;
- инфузионная терапия, направленная на поддержание нормального кислотно-основного равновесия;
- терапия диуретическими средствами;
- введение лекарственных препаратов, повышающих осмотическое давление плазмы, глюкокортикоидных средств;
- симптоматическая терапия.

Для купирования развивающихся тошноты и рвоты (осложнения, обусловленные попаданием используемых противоопухолевых препаратов в системный кровоток) пациентам назначается терапия препаратами антагонистов рецепторов серотонина.

Среди осложнений, не связанных непосредственно с проведением ИХПЛ, наиболее частым является анемия, которая связана преимущественно с интраоперационной кровопотерей, нежели с системным токсическим действием цитостатиков.

Эффективность изолированной химиоперфузии легкого у больных с легочными метастазами

Проанализированы результаты выполнения 53 ИХПЛ у 37 пациентов в период с 2007 по 2011 гг. Медиана наблюдения больных составила 12 месяцев (от 4 до 55 мес.). Из 37 больных у 22 было билатеральное метастатическое поражение легких, из них 16 больным были произведены билатеральные перфузии с интервалом от 1 до 16 месяцев.

На рисунках 25 и 26 представлены графики безрецидивной и общей пострецидивной выживаемости больных после ИХПЛ соответственно.

1-годовая и 2-летняя безрецидивная выживаемость больных

составила 68 %. Показатели 3-х и 4-летней безрецидивной выживаемости – 54 %. 1-годичная общая выживаемость пациентов составила 86 %. Показатели 2-х, 3-х и 4-летней общей пострецидивной выживаемости больных – 66 %.

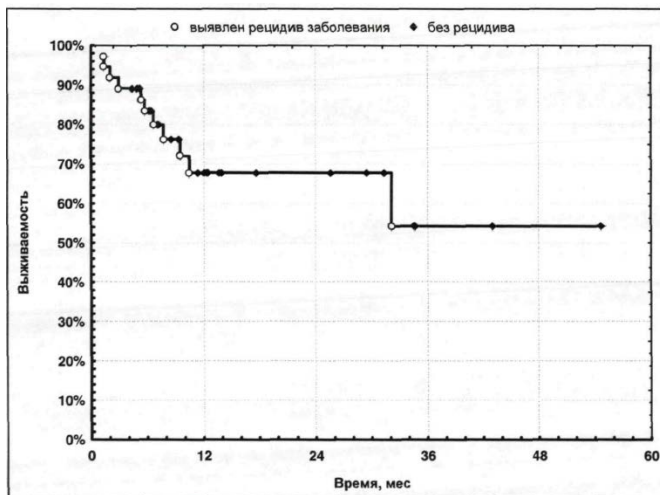


Рис. 25. Динамика безрецидивной выживаемости больных после химиоперфузии легкого.

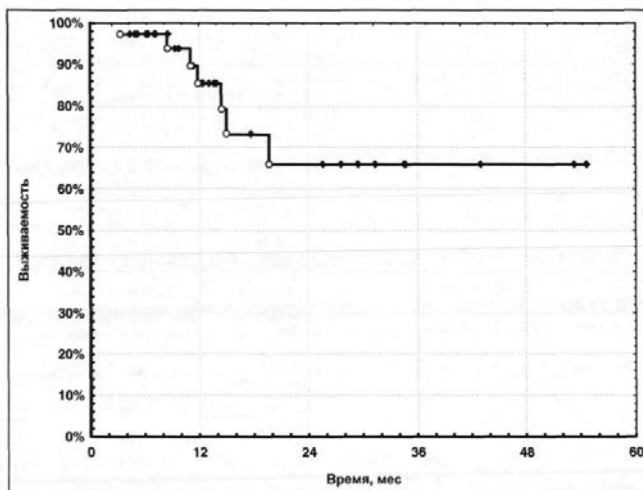


Рис. 26. Динамика общей выживаемости больных после химиоперфузии легкого.

На рисунках 27 и 28 представлено сравнение безрецидивной и общей выживаемости больных, получавших хирургическое лечение по поводу метастатического поражения легких в сочетании с химио-перфузией легкого и без нее.

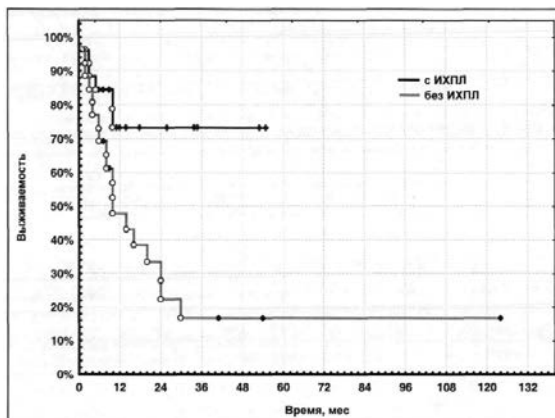


Рис. 27. Динамика безрецидивной выживаемости больных, получивших хирургическое лечение по поводу внутрилегочных метастазов в сочетании с изолированной химио-перфузией легкого и без нее ($p = 0,019$).

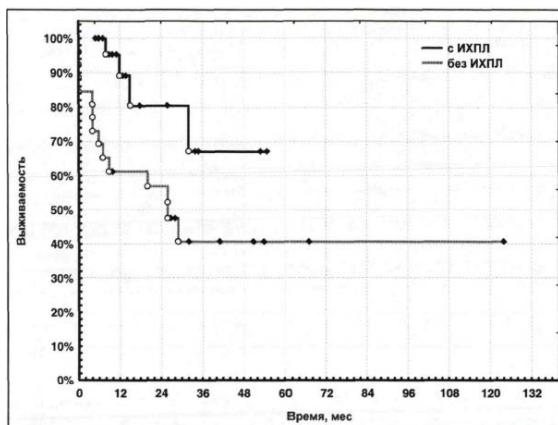


Рис. 28. Динамика общей пострецидивной выживаемости больных, получивших хирургическое лечение по поводу внутрилегочных метастазов в сочетании с изолированной химио-перфузией легкого и без нее ($p = 0,005$).

Показатели годичной, 2-х, 3-х, и 4-х летней безрецидивной выживаемости больных, получивших хирургическое лечение по поводу внутрилегочных метастазов в сочетании с ИХПЛ, равняются 75 %.

Напротив, в группе пациентов, которым не выполнялась ИХПЛ, показатель безрецидивной годичной выживаемости составил – 38 %, 2-х летней – 22 %. 3-х, 4-х и 5-летняя безрецидивная выживаемость в этой группе больных равняется 16 %.

Годичная общая выживаемость составила 62 % в группе больных, получивших только хирургическое лечение, и 81 % – в группе пациентов, которым наряду, с хирургическим удалением внутрилегочных метастазов была проведена ИХПЛ.

В группе больных, которым химиоперфузия не выполнялась, показатели 2-х и 3-х летней общей пострецидивной выживаемости составили 58 % и 40 % соответственно, 4-х и 5-ти летняя выживаемость равна 40 %.

Двухлетняя общая выживаемость пациентов, которым проводилась ИХПЛ, составила 81 %, а 3-х и 4-х летняя – 67 %.

Таким образом, проведение ИХПЛ в процессе хирургического вмешательства по поводу внутрилегочных метастазов позволяет достоверно увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости больных с метастатическим поражением легких.

Тема 6. Изолированная регионарная перфузия конечности

Изолированная регионарная перфузия (ИРП) – это хирургическая процедура, позволяющая изолировать от общего кровотока анатомический регион (голова, лёгкие, печень, почки, конечности) и проводить в нём химиотерапию высокими системно непереносимыми дозами цитостатических препаратов и цитокинов.

Наиболее широкое применение данный метод получил в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями конечностей. При этом происходит выключение конечности из общего кровообращения и осуществление непосредственно в ней (в пределах поражённого органа) перфузии раствором с высокими дозами цитостатиков, избегая токсического воздействия применяемых агентов на остальной организм.

Первые данные о внутриартериальной химиотерапии появились в 1950 году, когда были продемонстрированы техника процедуры и значительный регресс перевиваемых опухолей у экспериментальных животных при внутриартериальном введении эмбихина.

При апробации данной методики на пациентах было показано, что при внутриартериальном введении гематологические осложнения и угнетение гемопоэза были более выражены у больных с внутривенным введением цитостатика.

Появление новых методик и аппаратуры для искусственного кровообращения позволило в 1957 году впервые изолировать различные органы собаки и перфузировать их эмбихином без серьёзных осложнений. Для предупреждения «сброса» в системный кровоток через коллатеральное кровообращение авторы использовали низкую скорость искусственного кровотока и давление перфузата ниже среднего артериального давления. В дальнейшем с этой целью применяли наложение наружного жгута проксимальнее уровня перфузии.

В последующие годы активно развивался метод внутриартериальной химиотерапии при опухолях различных локализаций – брюшной полости, прямой кишки, шейки и тела матки, кожи.

Впервые изолированная регионарная перфузия была выполнена в 1958 году больному с транзитным метастазом меланомы нижней конечности, при этом был получен полный объективный ответ с продолжительностью жизни в 16 лет.

Такие результаты делали метод ИРП всё популярнее и в настоя-

щее время привели к всеобщему признанию как высокоэффективного метода лечения транзитных и местно-распространённых меланом конечностей, а также сарком мягких тканей конечностей, с частотой ответов от 50 % до 100 %, в зависимости от применяемых цитостатиков и цитокинов.

Стоит отметить, что на базе НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова впервые в России сформирован центр по внедрению перфузионных технологий в лечение больных с местно-распространёнными формами сарком мягких тканей конечностей.

Показания к выполнению изолированной регионарной перфузии:

- 1) лечение транзитных метастазов меланомы;
- 2) паллиативное лечение при меланоме;
- 3) лечение сарком мягких тканей;
- 4) выполнение перфузии, чтобы избежать ампутации конечности;
- 5) неoadьювантное лечение для уменьшения размера опухоли и последующего успешного выполнения консервативной хирургической операции (**индукционный режим ИРП**).

Одним из показаний к выполнению ИРП является **меланома кожи конечности** – первичные формы или транзитные метастазы.

Заболеваемость меланомой кожи продолжает непрерывно расти со среднегодовым темпом прироста 2,57 %, и на 2014 год составляет 6,5 на 100 000 населения.

Неблагоприятное агрессивное клиническое течение меланомы складывается из её способности к местно-распространённому росту, местному рецидивированию, диссеминации по коже, а также множественному регионарному и отдалённому метастазированию.

Частота возникновения местных рецидивов после широкого иссечения опухоли составляет 5,4 %.

Транзитные метастазы возникают у 10 % больных меланомой кожи конечностей.

Как при первичной меланоме, так и при рецидивах заболевания главным методом лечения является хирургический. Частота полного выздоровления после хирургического лечения на ранних стадиях меланомы кожи составляет порядка 90 %.

При локальных стадиях меланомы выполняется широкое иссечение образования в пределах здоровых тканей, при наличии метастатически поражённых регионарных лимфоузлов выполняется соответствующая лимфаденэктомия.

При этом не существует стандартных схем адъювантной химиотерапии даже пациентам с высоким риском возникновения рецидива.

При диссеминированных меланомах пациентам с хорошим соматическим статусом проводится паллиативное лекарственное лечение: химиотерапия, иммунотерапия либо иммунохимиотерапия.

Множественные транзитные метастазы меланомы и первично неоперабельные опухоли всегда требуют индивидуального выбора тактики лечения. При поражении кожи конечностей одним из вариантов лечения является ИРП с мелфаланом и фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), которая во многих странах также стала стандартом лечения больных транзитными и местно-распространёнными меланомами кожи конечностей. Частота ответа при лечении таких больных может достигать 100 %.

Другим основным показанием для ИРП является лечение местно-распространённых и нерезектабельных **сарком мягких тканей конечностей**.

Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения сарком мягких тканей, включая современные средства лучевой и химиотерапии, результаты остаются неудовлетворительными.

У 40-60 % больных на момент установления диагноза злокачественного новообразования мягких тканей отмечается уже III-IV стадия заболевания, из которых не менее 80 % имеют опухоли высокой степени злокачественности, что делает одно хирургическое лечение малоэффективным.

При II-III стадии показатель выживаемости не превышает 70 %, и снижается до 46 % при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.

При IV стадии показатель выживаемости составляет всего 19 % у мужчин и 9,8 % у женщин.

По-прежнему высока частота локальных рецидивов после иссечения сарком мягких тканей, которая составляет 25-60 %, при этом прогноз становится весьма неблагоприятным.

Неблагоприятное течение заболевания при саркомах мягких тканей, как при многих злокачественных опухолях, во многом связано с их местно-инфильтрирующим ростом, на характер которого в свою очередь откладывает свой отпечаток гистологическая структура материнской ткани.

Факторами высокого риска возникновения местных рецидивов при саркомах мягких тканей конечностей являются:

- возраст старше 53 лет,
- высокая степень злокачественности опухоли,
- метастазы в регионарных лимфатических узлах,
- хирургическое лечение в виде органосохранной операции,
- инвазия опухоли в рядом расположенные структуры (крупные сосуды, нервы, кости),
- «позитивные» края резекции,
- повторные рецидивы,
- локализация опухоли в мягких тканях верхней конечности.

Установлено, что прогноз наиболее благоприятен при местном рецидиве размером менее 5 см и безрецидивном периоде более 16 месяцев (4-летняя выживаемость 81 %), чем при рецидиве более 5 см в размере, развившемся менее чем за 16 месяцев.

На сегодняшний день единственно обязательным компонентом комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей мягких тканей конечностей остаётся хирургический метод.

При II-IV стадиях опухолевого процесса в настоящее время применяется комбинированное лечение, включающее в себя различные комбинации хирургического метода, лучевой терапии и полихимиотерапии.

При местно-распространённых первичных опухолях с инфильтрацией костных структур, сосудов и нервов, а также при повторных рецидивах, когда невозможно радикальное иссечение опухоли, операциями выбора являются ампутация либо экзартикуляция конечности.

Учитывая противоречивые успехи системной химиотерапии и стремление улучшить результаты лечения сарком мягких тканей конечностей, стали появляться работы о применении в составе комбинированного лечения внутриаартериальной химиотерапии.

В отличие от системной химиотерапии данный метод позволяет вводить цитостатик в артериальный сосуд, кровоснабжающий опухоль, тем самым обеспечивая высокую концентрацию цитостатика в опухолевой ткани и зонах регионарного метастазирования.

Одной из разновидностей внутриартериальной химиотерапии является изолированная регионарная перфузия (ИРП).

Методика выполнения ИРП представлена на рисунке 29.

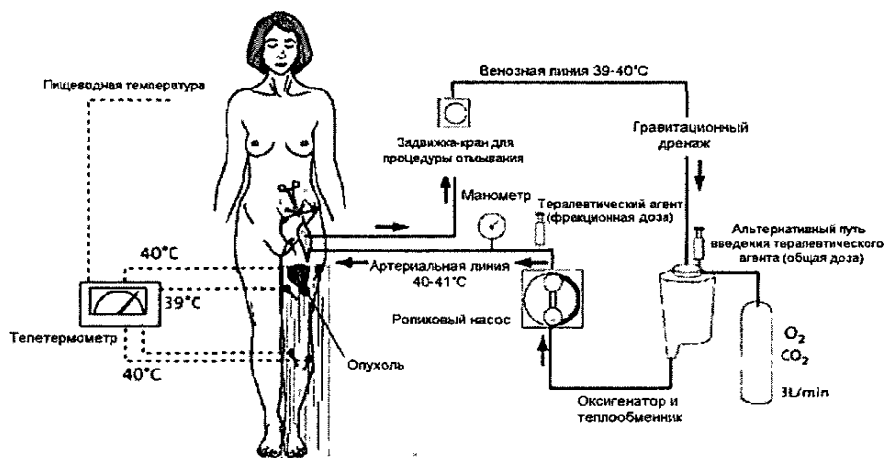


Рис. 29. Схема изолированной регионарной перфузии конечности.

Магистральные для поражённого региона сосуды выделяются проксимальнее уровня локализации опухоли (рис. 30), после чего канюлируются и клипируются первоначально вена, а затем артерия (рис. 31).

Одновременно с данными манипуляциями системно вводится гепарин из расчёта 100 ЕД/кг массы тела.



Рис. 30. Выделенные бедренная вена и бедренная артерия.

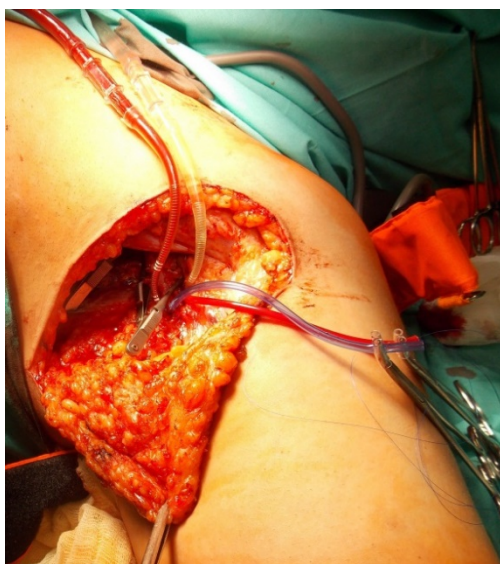


Рис. 31. Этап канюляции артерии и вены

Далее первичный объем заполняется перфузатом, состоящим из **500 мл 0,9 % раствора NaCl и 5000-10000 ЕД гепарина.**

Для предупреждения сброса в системный кровоток через коллатеральное кровообращение цитостатических агентов накладывается жгут проксимальнее уровня канюляции.

После этого изолированная сосудистая сеть присоединяется к перфузионному аппарату для изолированных перфузий, представленному в теме 5 «Изолированная химиоперфузия легкого» на рисунке 22 (стр. 47).

С помощью перфузионного насоса (2) с центробежной насадкой (1) осуществляется циркуляция перфузата по замкнутому контуру, в который также входит термостатирующее устройство, оксигенатор (4) и резервуар (3).

Скорость перфузии рассчитывается по формуле: объем перфузируемой конечности в литрах, умноженный на постоянную величину 40 мл/мин (зависит также от исходного артериального давления и объема перфузата).

После установления устойчивой циркуляции через эфферентную магистраль экстракорпоральной системы вводится противоопухолевый препарат в соответствующей дозе.

Длительность перфузии для верхней конечности составляет 30 мин, для нижней конечности – 60 мин.

В конце процедуры перфузат с циркулирующей кровью собирается в резервуар.

Параллельно в контур изолированной циркуляции добавляется физиологический раствор для отмывания 3-6 л при химиоперфузии нижней и 1-2 л при химиоперфузии верхней конечности.

Отмывание продолжается до того, как ранее ярко красный перфузат не обесцвечивается (рис. 32).

Затем извлекается венозная канюля, ушивается рана стенки вены, далее извлекается артериальная канюля и ушивается рана стенки артерии.

Снимается жгут, проводится окончательный гемостаз с последующим ушиванием раны.



Рис. 32. Изменение цвета перфузата во время процесса отмывания после изолированной регионарной перфузии.

Пациентам в послеоперационном периоде помимо стандартной комплексной интенсивной терапии проводится антиэметическая терапия, контроль выделительной функции почек и лабораторный контроль.

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова была разработана и внедрена в клиническую практику методика аутогемотрансфузии, которая выполняется при ИРП конечности.

После канюляции из изолированной области забирается определенный объем крови (в зависимости от размеров конечности) с целью полного замещения данного объема раствором химиотерапевтического препарата.

По окончании перфузии забранная кровь переливается обратно пациенту, что обеспечивает минимальную кровопотерю и улучшает переносимость процедуры.

Лекарственные препараты для изолированной регионарной перфузии конечности

Долгое время тщательно изучалась эффективность ИРП с применением высоких системно не переносимых доз различных цитостатиков – эмбихина, мелфалана, тиофосамида, цисплатина, дактиномицина, дакарбазина, фотемустина.

Достаточно высокая частота объективных ответов наблюдалась при использовании доксорубицина (74 %) и цисплатина (18-50 %) в монорежиме, а также при различных комбинациях мелфалана с другими цитостатиками (до 88 %), тогда как при мелфалане в монорежиме уровень объективных ответов составлял порядка 42 %.

Учитывая более лёгкие проявления местной и системной токсичности при достаточно высоких показателях безрецидивной выживаемости, наиболее широкое использование при ИРП получил алкилирующий агент – **мелфалан**. Мелфалан имеет высокую молекулярную проницаемость и при незначительном увеличении его дозы может создаваться концентрация химиопрепарата в клетках мягкотканной саркомы, близкая к максимально переносимой.

Таким образом, мелфалан при проведении ИРП может равномерно распределяться во всех частях опухолевой структуры, даже при невысоком внутриопухолевом давлении, приводя к активной гибели опухолевых клеток.

Доза мелфалана рассчитывается как **10 мг/л объема нижней конечности** и **13 мг/л объема верхней конечности**.

Наилучшие результаты лечения отмечаются при использовании для ИРП комбинации мелфалана с **фактором некроза опухоли- α (ФНО- α)**.

ФНО- α – это многофункциональный цитокин, вовлекающийся в клеточный апоптоз, вызывающий воспаление и действующий непосредственно через рецепторный аппарат на иммунную систему организма.

ФНО- α был выделен из сыворотки крови мыши нью-йоркским хирургом Уильямом Колей в 1975 году.

Основными механизмами действия ФНО- α являются:

- прямой цитотоксический эффект, обусловленный усилением

действия цитостатиков и локальной гипертермии, в результате повышения проницаемости сосудов опухоли;

- токсическое действие на эндотелиальные клетки, приводящее к внутрисосудистым тромбозам, ишемическим некрозам;
- активация специфического и неспецифического иммунного ответа, что вызывает геморрагический некроз.

Оптимальной дозой ФНО- α для ИРП, обладающей противоопухолевым эффектом, считается **2 мг/м²**, что во много раз превышает системно переносимую дозу цитокина (350 мкг/м²).

Предельной дозой ФНО- α для ИРП является доза **4 мг/м²**.

Между тем, по данным недавних исследований, снижение дозы ФНО- α до 0,5-1,0 мг/ м² не ведёт к уменьшению объективного опухолевого ответа при значительном снижении системной токсичности.

Мониторинг, регулирование и определение сброса противоопухолевых препаратов в системный кровоток

По опыту зарубежных авторов мониторинг сброса цитостатиков в системный кровоток с помощью альбумина, меченного радиоактивным изотопом, необходим только в случае использования для ИРП ФНО- α . При его отсутствии достаточным является отслеживание изменений объема перфузата в венозном резервуаре оксигенатора и скорости потока перфузии.

Таким образом, снижение объема перфузата в резервуаре указывает на сброс раствора из замкнутого контура в системное кровообращение, в то время как увеличение уровня перфузата говорит об утечке из системной циркуляции в конечность.

Объем перфузируемого раствора в венозном резервуаре можно регулировать скоростью перфузии.

Высокая скорость потока (700-1300 мл/мин для нижней конечности и 300-600 мл/мин для верхней конечности) приводит к достаточно высоким системным сбросам (около 14 %) и, следовательно, к тяжелой степени системной токсичности.

Уменьшение скорости перфузии до 400-500 мл/мин для нижней конечности и 150-300 мл/мин для верхней конечности позволяет со-

кратить утечку и системный токсический эффект.

Также увеличению системного сброса может способствовать повышенное давление в замкнутом контуре, по сравнению с системным давлением.

Данные показатели контролируются специальным манометром, подключенным к магистралям перфузионной системы.

Роль локальной гипертермии при изолированной регионарной перфузии конечности

С целью повышения эффективности цитостатиков в 1967 году впервые ИРП была дополнена локальным нагреванием поражённой конечности.

После этого гипертермический вариант ИРП начал получать широкое распространение в клинической практике.

Использование гипертермии для повышения эффекта ИРП основано на её противоопухолевых механизмах, описанных в теме 2.

При комбинировании ИРП с локальной гипертермией значительно повышается внутриопухолевая концентрация вводимого цитостатика и снижается резистентность раковых клеток к противоопухолевым воздействиям, вследствие чего повышается лечебный эффект.

Учитывая выраженные проявления местной токсичности при использовании температуры более 41°C, наибольшее распространение получил вариант умеренной гипертермии.

Истинной гипертермией при ИРП конечностей считается температурный диапазон **41-43°C**.

В целом, оптимальными параметрами ИРП являются время перфузии не менее 30 минут и температура не ниже 39°C.

Применение умеренной гипертермии позволяет значительно увеличить эффективность ИРП.

По данным различных исследований на протяжении многих лет частота объективных ответов после гипертермической ИРП составляла 50-100 %, причём частота полных регрессов в большинстве случаев превышала частоту частичных регрессов.

Осложнения изолированной регионарной перфузии конечности

Осложнения ИРП можно подразделить на 2 группы:

- 1) системная токсичность, обусловленная утечкой препарата в системный кровоток;
- 2) местная токсичность.

В настоящее время, когда ИРП выполняется опытными хирургами в специализированных онкологических центрах, случаи возникновения клинически значимой утечки противоопухолевых препаратов (более 10 % введенной дозы) крайне редки, поэтому серьезные проявления системной токсичности также регистрируются редко.

Местная токсичность ИРП оценивается в соответствии со схемой, предложенной J. Wieberdink с соавт. (табл. 8).

Таблица 8

Критерии оценки местной токсичности

Степень	Характеристика
I степень	нет субъективных и объективных явлений, побочных эффектов
II степень	легкая эритема и/или отек (зуд)
III степень	значительная эритема и/или отек с волдырями; легкое нарушение функции конечности
IV степень	обширный эпидермолиз и/или явное повреждение глубоких тканей, вызывающие стойкие функциональные расстройства; угрожающий или манифестированный синдром сдавления
V степень	повреждения мягких тканей конечности, требующие ампутации

Риск ампутации конечности после ИРП (V степень токсичности) низкий и составляет от 0 до 2 %. Токсичность III и IV степеней регистрируется у 4-26 % пациентов. В большинстве же случаев у больных после ИРП отмечается I (нет реакции) или II (умеренная эдема/эритема) степени токсичности.

Оценка лечебного эффекта изолированной регионарной перфузии в индукционном режиме

Пациенты, которым ИРП проводится в индукционном режиме, т.е. без полного удаления опухоли, должны быть подвергнуты повторному тщательному объективному и инструментальному обследованию через 2-4 недели после лечения. Кроме объективного осмотра в диагностический комплекс входят МРТ пораженной конечности, УЗИ зон регионарного метастазирования, УЗИ и рентгенография мягких тканей конечности (при саркомах мягких тканей), УЗИ брюшной полости, рентгенография грудной клетки.

Для оценки непосредственного лечебного действия ИРП, проведенной в индукционном режиме, должны применяться критерии объективного эффекта.

Критерием объективного эффекта, как при саркомах мягких тканей, так и при меланоммах кожи, является уменьшение размеров опухоли и ее метастазов.

Учитывая клиническое течение местно-распространённой меланомы, а также ожидаемый клинический ответ сарком мягких тканей на лечение, используется методика оценки эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

При этом определяется наибольший диаметр всех очагов поражения (до 5 в одном органе), и при множественном поражении суммируются. Эффект оценивается через 14-21 день.

Критерии эффекта:

- полный ответ – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель;
- частичный ответ – уменьшение измеряемых очагов на 30 % или более;
- прогрессирование – увеличение на 20 % наименьшей суммы очагов поражения или появление новых очагов;
- стабилизация – нет уменьшения, достаточного для оценки частичного эффекта, или увеличения, которое можно оценить, как прогрессирование.

Также при саркомах мягких тканей, чтобы точнее оценить и отметить наличие даже небольшого эффекта, проводится сравнение размеров опухоли (производное двух наибольших перпендикулярных диаметров) до и после лечения:

- регресс 0 %;
- регресс 1-10 %;
- регресс 11-20 %;
- регресс 21-30 %;
- регресс 31-99 %;
- регресс 100 %.

При объективном контрольном осмотре также отмечается изменение консистенции опухоли, увеличение смещаемости опухоли, купирование таких симптомов, как изъязвление, мокнутие, распад и кровоточивость, что указывает на положительный эффект лечения.

Эффективность изолированной регионарной перфузии конечности

Ниже приведены результаты проведения ИРП в составе комбинированного лечения у 21 больного саркомами мягких тканей конечностей и 24 больных меланомой кожи.

В послеоперационном периоде у пациентов отмечались симптомы местной токсичности – отёк конечности, гиперемия кожи, боли по ходу сосудов, парестезия.

Проявления системной токсичности были обусловлены главным образом его системным сбросом. К системным побочным эффектам относились гематотоксичность разной степени тяжести, а также тошнота и рвота. Из 45 больных острая рвота (в первые 24 часа после перфузии) отмечалась у 14 (31 %). Тошнота в раннем послеоперационном периоде наблюдалась у 23 пациентов (51 %) (I степени тяжести – 20 больных, II степени тяжести – 3 больных) и длилась не более 2 суток после перфузии.

Медиана наблюдения больных с саркомами мягких тканей составила 17 мес. (2-65 мес.). В ходе динамического наблюдения из 21 пациента живы 14 (66,7 %), из них двое с наличием местного рецидива опухоли. Семь больных (33,3 %) в период динамического наблюдения умерло в результате генерализации опухолевого процесса.

Медиана выживаемости пациентов без рецидива опухолевого процесса составила $13,9 \pm 3,3$ месяцев. 1-годичная безрецидивная выживаемость составляет 60 %, 2-х, 3-х, 4-х, 5-летняя – 43 % (рис. 33).

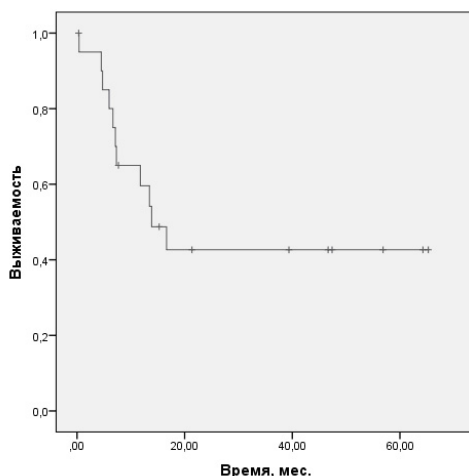


Рис. 33. Динамика безрецидивной выживаемости больных саркомами мягких тканей конечностей после изолированной перфузии.

В свою очередь, 1-годичная общая выживаемость пациентов с саркомами мягких тканей после выполнения изолированной перфузии составила 80 %, показатель 2-х, 3-х, 4-х-летней общей выживаемости составил – 62 % (рис. 34).

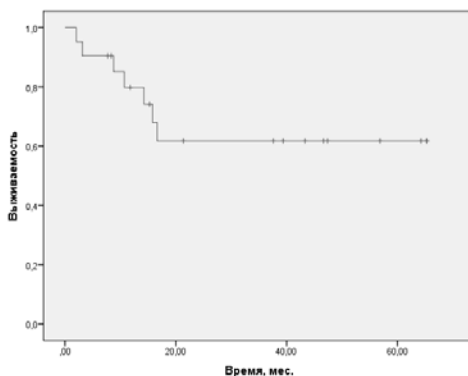


Рис. 34. Динамика общей выживаемости больных саркомами мягких тканей конечностей после изолированной перфузии.

Было проведено сравнение результатов лечения больных саркомами мягких тканей, у которых совместно с хирургическим вмешательством выполнялась изолированная перфузия конечности, и без нее (контрольная группа).

Контрольную группу составили 86 больных саркомами мягких тканей конечностей, которым проведено хирургическое либо комбинированное лечение без применения перфузии конечности.

При сравнительной оценке продолжительности периода до местного рецидива у больных после радикального иссечения опухоли с применением изолированной перфузии и без нее получены достоверно значимые различия ($p < 0,05$): 1-годичная, 2-х и 3-летняя выживаемость без местного рецидива у больных, которым после иссечения опухоли была выполнена перфузия конечности, составил 100 %, тогда как показатель 1-годичной выживаемости без местного рецидива после иссечения опухоли без ИРП составил 66,5 %, 2-летнего – 41 %, 3-летнего – 30 % (рис. 35).

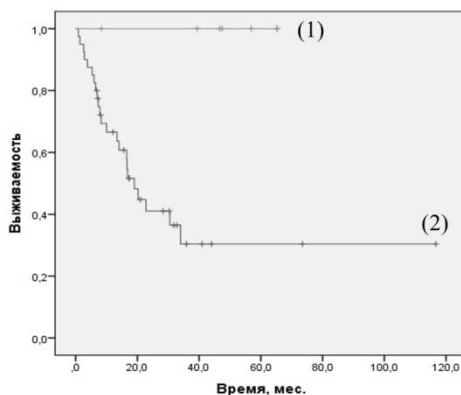


Рис. 35. Динамика выживаемости без местного рецидива больных саркомами мягких тканей конечности после широкого иссечения опухоли с изолированной перфузией (1) и без нее (2) ($p = 0,008$).

В свою очередь, 1-годичная, 2-х, 3-х и 4-летняя общая выживаемость больных после выполненного им радикального иссечения опухоли с адьювантной перфузией конечности составила 100 %, тогда как 1-годичная выживаемость больных после иссечения опухоли без применения перфузии составила 90 %, 2-летняя – 75 %, 3-летняя – 63 %, 4-летняя – 57 % (рис. 36).

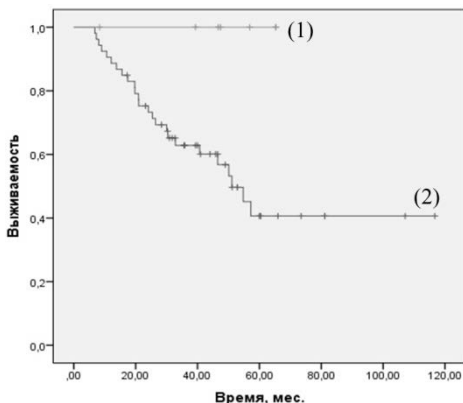


Рис. 36. Динамика общей выживаемости больных саркомами мягких тканей после широкого иссечения опухоли с изолированной перфузией (1) и без нее (2) ($p = 0,04$).

Медиана наблюдения пациентов с меланомой кожи конечностей составила 23 месяца (5-50 месяцев).

В ходе динамического наблюдения из 24 больных живы 8 пациентов, из них 4 – без признаков опухолевого процесса, 4 – с наличием местно-распространённого опухолевого процесса без признаков отдалённого метастазирования (у одного больного отмечается местное прогрессирование опухолевого процесса). Шестнадцать больных в период динамического наблюдения умерли в результате прогрессирования и дальнейшей генерализации опухолевого процесса.

При анализе безрецидивной выживаемости больных меланомой кожи конечностей после проведения им изолированной перфузии конечности медиана жизни до прогрессирования опухолевого процесса составила $13 \pm 4,2$ месяцев. 1-годичная выживаемость без прогрессирования опухолевого процесса составляет 54 %, 2-х и 3-летняя – 35 %, 4-летняя – 26 % (рис. 37).

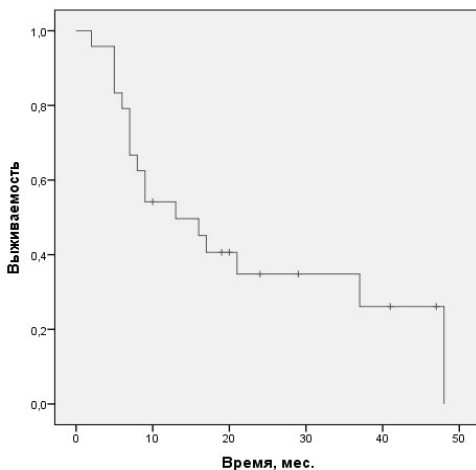


Рис. 37. Динамика выживаемости без прогрессирования опухолевого процесса больных меланомой кожи конечностей после изолированной перфузии.

В свою очередь, 1-годичная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи конечностей после выполнения изолированной перфузии составила 83 %, показатель 2-летней общей выживаемости составил – 46,5 %, 3-летней – 33 %, 4-летней – 25 % (рис. 38).

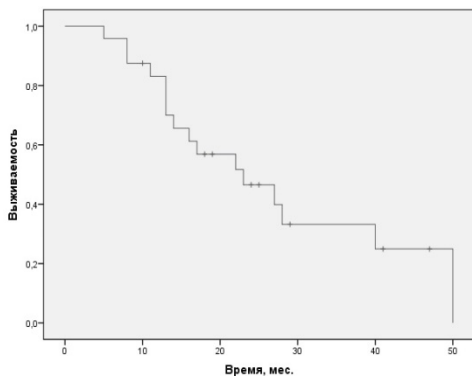


Рис. 38. Динамика общей выживаемости больных меланомой кожи конечностей после изолированной перфузии.

Было проведено сравнение результатов лечения больных меланомой кожи конечностей, у которых совместно с хирургическим вмешательством выполнялась изолированная перфузия конечности, и без нее (контрольная группа).

Контрольную группу составили 54 больных меланомой кожи конечностей, которым проведено хирургическое либо комбинированное лечение без применения изолированной перфузии конечности.

1-годичная выживаемость без прогрессирования опухолевого процесса больных, получивших лечение с применением изолированной перфузии конечности, составляет 54 %, 2-х и 3-летняя – 35 %, 4-летняя – 26 %, и медиана периода без прогрессирования опухолевого процесса составила $13,0 \pm 4,2$ месяцев.

Тогда как в контрольной группе пациентов, которым было проведено специализированное лечение без перфузии, показатель 1-годичной выживаемости без прогрессирования опухолевого процесса составил 29 %, 2-летней – 18,5 %, 3-х и 4-летней – 11 %, и медиана периода без прогрессирования – $4,9 \pm 0,9$ месяцев (рис. 39).

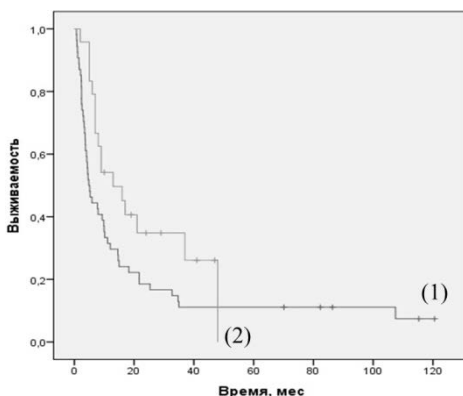


Рис. 39. Динамика выживаемости больных меланомой кожи конечностей без прогрессирования опухолевого процесса, получивших комбинированное лечение с перфузией (1) и без нее (2) ($p = 0,039$).

1-годичная общая выживаемость больных, получавших комбинированное лечение по поводу множественной диссеминации транзитных метастазов меланомы кожи конечностей с перфузией без полного удаления опухолевых узлов, составила 87 %, 2-летняя – 42 %, 3-летняя – 25 %.

При этом показатель 1-годичной общей выживаемости больных с множественной диссеминацией транзитных метастазов меланомы кожи конечностей, получивших паллиативное лечение без ИРП, составил 35 %, 2-летней – 6 % (рис. 40).

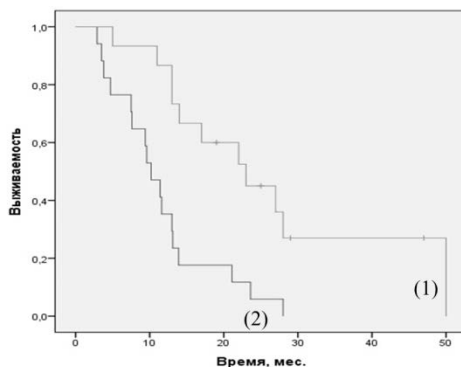


Рис. 40. Динамика общей выживаемости больных, получивших комбинированное лечение по поводу множественной диссеминации транзитных метастазов меланомы кожи конечностей с изолированной перфузией (1) и без нее (2) ($p = 0,001$).

Также необходимо отметить, что после выполнения ИРП конечности у всех пациентов с меланомой конечности отмечалось значительное уменьшение опухоли и купирование таких негативных симптомов, как изъязвление кожи, мокнутие, кровоточивость (рис. 41, 42).



Рис. 41. Больная Л. до (1), через 5 дней (2), 14 дней (3) и 3 месяца (4) после ИРП. Местно-распространённая форма меланомы кожи левой голени с изъязвлением, кровоточивостью, мокнутием: уменьшение размеров опухолевых узлов и полная ликвидация негативных симптомов.



Рис. 42. Больная Б. до (1) и через 7 дней после (2) ИРП. Множественные транспортные метастазы меланомы кожи левой голени в коже и мягких тканях левой нижней конечности с изъязвлением и кровоточивостью: полная ликвидация негативных симптомов.

Заключение

Эффективность изолированной регионарной химиоперфузии в лечении больных местно-распространённых и нерезектабельных сарком мягких тканей конечностей и местно-распространённых меланом кожи конечностей не подвергается сомнению.

Это доказывает значительное увеличение показателей полных и частичных ответов, увеличение длительности безрецидивного периода, увеличение доли органосохранных операций в сравнении с контрольными группами больных.

В России в настоящее время невозможно проведение ИРП с ФНО- α .

Эффективность ИРП с мелфаланом без ФНО- α не так очевидна, однако имеет место быть при грамотном использовании данной методики в комплексе с хирургическим методом, лучевой терапией и химиотерапией при лечении больных с обширными злокачественными процессами мягких тканей и кожи конечностей.

Тема 7. Химиоэмболизация опухолей головы и шеи

Химиоэмболизация, так же, как и химиоперфузия, является разновидностью регионарной химиотерапии.

Основным отличием химиоэмболизации от химиоперфузии является то, что при данном методе осуществляется только активная подача химиопрепарата в нерастворимой или малорастворимой форме в область опухолевого поражения (без активного забора).

Метод химиоэмболизации относится к высокотехнологичной медицинской помощи и является инновационной технологией рентгенэндоваскулярной хирургии.

Метод заключается в локальной доставке химиотерапевтического препарата в смеси с эмболизирующим материалом (масляные рентгеноконтрастные препараты, эмболизирующие микросферы) непосредственно в артериальный сосуд, питающий опухоль.

Химиоэмболизация опухолей головы и шеи производится с противоопухолевыми препаратами, адсорбированными на эмболизирующих микросферах.

Доставка осуществляется путем селективной и суперселективной катетеризации артериальных сосудов, питающих опухоль, под контролем рентгеноскопической визуализации. При этом осуществляется локальное цитотоксическое и ишемическое воздействие на опухоль, что приводит к ее некрозу.

Таким образом, химиоэмболизация отчасти похожа на изолированную (сосудистую) химиоперфузию, но при отсутствии активной циркуляции противоопухолевого препарата, который к тому же вводится в нерастворимой (малорастворимой) форме.

Преимущества метода химиоэмболизации:

- низкая травматичность процедуры для пациента,
- возможность применения при неоперабельной опухоли,
- минимальное токсическое воздействие химиопрепарата на организм человека,
 - создание высокой локальной концентрации химиопрепарата в опухоли и его пролонгированное действие,
 - минимальный риск осложнений во время проведения процедуры.

В настоящее время основным методом лечения **злокачественных опухолей ротоглотки и носоглотки** является комплексное лечение химиолучевое лечение.

Хирургическое лечение применяется в основном при лечении злокачественных опухолях языка.

Проблема возникает при применении химиолучевого лечения при объемных образованиях ротоглотки и носоглотки, что связано с увеличением зоны облучения и повышением дозы химиотерапевтических препаратов. При этом значительно возрастает количество осложнений химиотерапии и лучевого воздействия. В таких случаях безопасным и эффективным методом лечения (в первую очередь, с неoadьювантной целью) является метод химиоэмболизации.

Злокачественные опухоли глотки составляют 0,8-3,1 % от всех опухолей.

Из них 45-55 % приходится на опухоли носоглотки, 30-35 % – на опухоли ротоглотки.

Ежегодно в России злокачественные опухоли носоглотки встречаются у 620 больных, а ротоглотки – у 2200 человек.

Основные проблемы в лечении злокачественных опухолей данной локализации является обильное кровоснабжение данных анатомических областей, что может привести к обильному кровотечению при распаде опухоли после проведенного химиолучевого лечения.

Применение **методики химиоэмболизации артериальных сосудов**, питающих злокачественную опухоль, на этапе, предшествующем проведению химиолучевой терапии позволяет:

- улучшить результаты лечения данных больных,
- уменьшить количество осложнений последующей химиолучевой терапии,
- сократить срок госпитализации пациента,
- уменьшить количество дней нетрудоспособности,
- снизить инвалидизацию пациентов и увеличить оборот койки, способствуя повышению доступности высококвалифицированной специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи.

Противопоказания к выполнению химиэмболизации злокачественных опухолей ротоглотки и носоглотки:

- наличие аллергической реакции на йод и его препараты;
- выраженные нарушения функции почек с известным уровнем креатинина, более чем в 1,5 раза превышающем норму;
- наличие локального воспалительного процесса в проекции бедренной артерии.

Методика химиэмболизации опухолей головы и шеи

Операция проводится в рентген-операционной.

Вначале проводится селективная ангиография с целью определения сосудов, питающих опухоль.

Выполняется пункция бедренной артерии, в просвет которой вводится проводник. Данный проводник под контролем рентгеноскопической визуализации проводится по артериям до артериальных сосудов, питающих злокачественное новообразование.

Затем по проводнику проводится внутрисосудистый катетер. Далее в шприце смешиваются эмболизирующие микросферы и химиопрепарат.

Полученные микросферы с адсорбированными на их поверхности молекулами химиопрепарата вводятся в катетер. Микросферы с током крови проходят по кровеносному руслу до тех пор, пока диаметр сосуда не будет равен диаметру микросферы. После этого происходит эмболизация артериального сосуда, питающего опухоль и постепенное выделение молекул химиопрепарата в локальный кровоток опухолевого очага.

Процесс прекращения кровотока по артериальному сосуду наблюдается с помощью рентгеноскопии.

В качестве противоопухолевых препаратов для химиэмболизации опухолей головы и шеи, как правило, используются цисплатин и доксорубицин.

После проведения химиэмболизации осуществляется наблюдение за опухолевым очагом в течение одного месяца с использованием методов лучевой диагностики (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), проводится оценка результата (изменения размера опухоли).

В последующем принимается решение о проведении химиолучевой терапии или выполнении оперативного вмешательства (при

злокачественных опухолях языка, по показаниям).

К осложнениям химиоэмболизации относятся:

- тошнота, рвота;
- лихорадка;
- болевой синдром;
- повышение уровня печеночных ферментов;
- повышение уровня билирубина в крови;
- гипокалиемия;
- гипергликемия.

Химиоэмболизация не вызывает гематологических осложнений, однако для нее характерен **постэмболизационный синдром** (лихорадка, тошнота, рвота, боль), развивающийся в течение первых 72 часов после операции.

Как правило, указанные симптомы разрешаются через 3-5 суток от момента проявления.

Тема 8. Анестезия при хирургических операциях в онкологии с химиоперфузионным лечением

Реакция организма на операционную травму

Любое оперативное вмешательство является травмой для организма и вызывает различное нарушение его функций.

Комплекс изменений в организме после хирургических вмешательств может обозначаться как стресс-ответ.

В настоящее время установлено, что хирургический стресс-ответ является наиболее важным индуктором дисфункции различных органов и систем.

Под хирургическим стресс-ответом понимают совокупность патофизиологических изменений в организме, вызванных изменениями метаболизма и воспалительными (иммунными) реакциями, индуцированными операционной травмой (рис. 43).



Рис. 43. Основные звенья хирургического стресс-ответа.

Эндокринно-метаболический ответ активируется афферентными стимулами из операционной раны, проходящими по сенсорным волокнам задних корешков спинного мозга, восходящим трактам спинного мозга в супраспинальные центры.

При хирургической травме соматические импульсы из раны достигают гипоталамуса, что вызывает выброс гипоталамических релизинг-гормонов, которые, в свою очередь, стимулируют секрецию гормонов передней и задней доли гипофиза.

Также активируется симпатический компонент вегетативной нервной системы, сопровождающийся увеличением секреции норадреналина и адреналина.

Катехоламины инициируют разрушение гликогена в печени, следствием чего является повышение глюкозы и лактата, а также мобилизация жирных кислот из жировых депо.

Послеоперационная гипергликемия увеличивает вероятность инфицирования раны и ее медленное заживление.

Увеличивается секреция кортизола, который стимулирует глюконеогенез и усиливает протеолиз.

Возникающая инсулинорезистентность является составной частью катаболической реакции организма на хирургическое вмешательство.

Системный воспалительный ответ – системная реакция организма на тканевое повреждение или иной патогенный фактор и является необходимым условием структурно-функционального восстановления поврежденной ткани.

При тканевом повреждении происходит массивное высвобождение медиаторов воспаления. Что в свою очередь приводит к вазодилатации, просачиванию жидкой части крови из капилляров, формированию тромбов, к накоплению вокруг раны значительного количества лизосомальных энзимов, простагландинов, гранулоцитов и мононуклеарных клеток.

Происходит продукция цитокинов – интерлейкина-1 и интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, они координируют локальный воспалительный ответ, индуцируя хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления.

Кроме того, цитокины являются медиаторами системного воспалительного ответа, включающего в себя лихорадку, реакцию острой фазы, пролиферацию лимфоцитов.

При обширных хирургических вмешательствах выраженный гормональный и воспалительный стресс-ответ способен истощить метаболические резервы организма.

Особенности проведения анестезии при химиоперфузии в онкологии

Химиоперфузионное лечение, особенно с применением гипертермических растворов, сопровождается, наряду с вышеописанными эффектами стресс-ответа, выраженной активацией свободно-радикальных процессов (механизмы которого были описаны выше).

Влияние на анестезиологическую защиту метода анестезии и анальгезии

Выраженный воспалительный ответ для организма в большей степени является разрушительным, нежели защитным, и играет существенную роль в развитии ряда осложнений послеоперационного периода, таких, как послеоперационный болевой синдром, респираторный дистресс-синдром, синдром системного воспалительного ответа.

Следовательно, основными требованиями к анестезиологическому обеспечению является эффективное предупреждение стресс-ответа.

Современные методы общей анестезии обладают лишь минимальным стресс-лимитирующим эффектом, в лучшем случае распространяющимся только на интраоперационный период.

Изменения гомеостаза сохраняются в течение нескольких дней и даже недель после операции.

Осознание патологической сущности хирургического стресс-ответа побудило к попыткам применения в периоперационном периоде целого ряда подходов и средств, направленных на коррекцию его отдельных компонентов.

Однако более оправданным, с точки зрения патофизиологии, представляется повышение адекватности анестезиологической защиты, в частности, за счет применения методов нейроаксиальной анестезии и анальгезии, которые позволяют превентивно блокировать как афферентные импульсы из области операции, так и эфферентную симпатическую импульсацию к операционной ране, надпочечникам

и печени, действуя таким образом на начальные этапы формирования стресс-ответа.

Благодаря этому достигается наиболее мощный стресс-лимитирующий эффект; причем превентивный характер действия регионарной анестезии обеспечивает ограничение всех компонентов хирургического стресс-ответа.

Кроме вышеописанных механизмов стресс-лимитирующего действия нейроаксиальных блокад важным лечебным эффектом обладают местные анестетики.

Механизм их лечебного действия объясняется тем, что при модуляции симпатической активности с помощью эпидуральной анестезии активируются функции клеток-киллеров и иммунной системы в целом, низкие плазменные концентрации местного анестетика снижают концентрацию провоспалительных цитокинов и активируют лимфоцитарный ответ.

Таким образом, уменьшается риск развития раневой инфекции.

В последние годы появились исследования, указывающие на то, что именно системные противовоспалительные эффекты местного анестетика являются основой снижения частоты рецидивов злокачественных новообразований.

Особенности проведения анестезии в онкологии с химиоперфузионным лечением

Особенности проведения анестезии при онкологических заболеваниях связаны, как правило, с высоким риском, который определяется исходной сопутствующей патологией у пациентов со сниженными компенсаторными механизмами, анемией, белково-энергетической недостаточностью, водно-электролитными нарушениями на фоне иммунодефицита.

Риск также определяется увеличением объема и сложности хирургического вмешательства в сочетании с химиоперфузионным лечением.

Всё это определяет высокую травматичность данного вида лечения, и сопровождается выраженной стрессорной реакцией в ответ не только на оперативное вмешательство, но и за счет токсического воздействия применяемых препаратов для химиоперфузии.

Таким образом, анестезиолог сталкивается со своеобразным замкнутым кругом причин, взаимно усиливающих стрессогенный эффект.

Выбор и обоснование анестезии при химиоперфузии

Учитывая особенности хирургических вмешательств в сочетании с химиоперфузионным лечением у онкологических пациентов, выбор метода анестезии должен определяться высокой управляемостью, надежной многоуровневой антиноцицепцией, отсутствием значительного подавления полезных компенсаторных реакций, быстрого пробуждения без остаточной депрессии дыхания, высококачественной анальгезией в период пробуждения.

При выборе анестезии мы предпочитаем методики с минимальным токсическим воздействием на организм и сохранением адаптивных механизмов.

Наиболее полно этим требованиям отвечает сочетанная анестезия.

Интраоперационной стратегией является анестезия, сводящая к минимуму хирургический стресс-ответ.

Использование быстро- и короткодействующих летучих (севофлуран, десфлуран) и внутривенных (пропофол) анестетиков, опиоидов (фентанил) и миорелаксантов приводит к сокращению продолжительности восстановительного периода.

Отказ от использования закиси азота, как одного из основных предикторов возникновения послеоперационной тошноты и рвоты.

Применение эпидуральной или спинальной анестезии (при операциях на нижних конечностях) сопровождается улучшением функций лёгких, снижением нагрузки на сердечно-сосудистую систему, меньшим парезом кишечника и лучшей анальгезией.

Мета-анализ рандомизированных исследований показал, что регионарная анестезия у больных после операций на нижней половине тела позволяет достичь снижения осложнений на 33 % по сравнению с общей анестезией.

Основные принципы анестезии и интенсивной терапии в онкологической практике при химиоперфузионном лечении:

- предоперационное обследование с обязательным исследованием состояния внешнего дыхания, сократительной способности миокарда, системы свертывания крови;
- использование сочетанной (общей комбинированной + эпидуральной) анестезии на основе концепции мультимодальной антиноцицептивной защиты, позволяющей применять малые дозы нескольких компонентов, действующих на разных уровнях проведения ноцицептивных импульсов, и достигать максимального результата с уменьшением побочных эффектов;
- обеспечение при операциях на органах грудной полости герметичной изоляции зависимого и независимого легких с помощью двухпросветных трубок (чаще используются левые трубки Роберт-Шоу) или бронхоблокаторов с эндоскопическим контролем;
- обеспечение максимально возможной оксигенации в зависимом легком при однологочной вентиляции;
- выполнение инвазивного мониторинга гемодинамики в периоперационном периоде;
- профилактика и интенсивная терапия (системная медикаментозная, высокочастотная искусственная вентиляция легких – ВЧИВЛ) острого повреждения легкого, подвергающегося химиоперфузии;
- поддержание изоволемии в интра- и послеоперационном периодах при операциях на легких;
- проведение инфузионной терапии в гиперводемическом режиме с контролем диуреза при химиоперфузии на органах брюшной полости и нижних конечностях;
- использование диуретиков при тенденции к олигоурии (при отсутствии дефицита ОЦК);

– использование эфферентных методов терапии при развитии анурии или сохраняющейся олигоурии в условиях выраженной гипергидратации и/или значительного увеличения уровней K^+ , креатинина и мочевины;

– регулярная оценка гемокоагуляционного гемостаза и предупреждение тромбоэмболических осложнений;

– профилактика инфекционных осложнений;

– стремление к ранней экстубации (по показаниям) с использованием современных возможностей специальных режимов ИВЛ;

– использование глюкокортикоидов;

– профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты;

– использование антиоксидантов и антигипоксантов;

– дезинтоксикационная терапия;

– контроль почасового диуреза.

Такая тактика анестезии и интенсивной терапии позволяет избежать высоких показателей осложнений (табл. 1).

Таблица 1

Осложнения после оперативных вмешательств
в сочетании с химиоперфузионным лечением

Осложнения	Степень выраженности	Частота выявлений
Осложнения, связанные с процедурой перфузии		
Интерстициальный отек легкого	без явлений дыхательной недостаточности (ДН)	3 (5,7 %)
	с явлениями ДН легкой степени	5 (9,4 %)
	с явлениями ДН средней степени	1 (1,8 %)
	с явлениями тяжелой ДН	1 (1,8 %)
Осложнения, связанные с применением цитостатика		
Тошнота	легкой степени тяжести	1 (1,8 %)
	средней степени тяжести	3 (5,7 %)
	тяжелой степени тяжести	2 (3,8 %)
Рвота	легкой степени тяжести	2 (3,8 %)
	средней степени тяжести	2 (3,8 %)
Осложнения, не связанные с перфузией и цитостатиком		
Мелкоочаговая пневмония	в легком, подвергнутом химиоперфузии	1 (1,8%)
	в контралатеральном легком	1 (1,8%)
Анемия	легкой степени тяжести	2 (3,8%)
	средней степени тяжести	7 (13%)
	тяжелой степени тяжести	3 (5,7%)
Мерцательная аритмия		2 (3,8%)
Кровотечение		1 (1,8%)
Хилоторакс		1 (1,8%)

В данной группе пациентов для проведения анестезии и интенсивной терапии требуется индивидуальный подход с учетом клинического состояния!

Список рекомендуемой литературы

Основная литература:

1. Диагностика и лечение злокачественных новообразований: клинические протоколы / под ред. В. И. Чиссова. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2013. – 599 с.
2. Беляев А. М., Гафтон Г. И., Семилетова Ю. В., Гафтон И. Г. Перфузионные технологии в лечении больных меланомой кожи и саркомами мягких тканей конечностей: учебно-методическое пособие. – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. – 30 с.
3. Беляева О. А., Беспалов В. Г., Сенчик К. Ю., Киреева Г. С., Стуков А. Н., Гафтон Г. И., Карачун А. М., Гусейнов К. Д., Беляев А. М. Химиоперфузионное лечение канцероматоза брюшной полости. – СПб.: Издательские Технологии, 2016. – 146 с.
4. Гусейнов К. Д., Берлев И. В., Беляев А. М., Урманчеева А. Ф., Бахидзе Е. В., Беспалов В. Г., Гафтон Г. И., Сенчик К. Ю., Киреева Г. С., Рогачев М. В. Применение интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии в комбинированном лечении больных рецидивом рака яичников: учебное пособие. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2016. – 28 с.
5. Левченко Е. В., Арсеньев А. И., Барчук А. С., Тимофеева Е. С., Сенчик К. Ю., Барчук А. А., Левченко Н. Е., Мамонтов О. Ю., Лемехов В. Г., Аристидов Н. Ю. Оптимизация комбинированного лечения больных с метастатическим поражением легких сочетанием изолированной легочной химиоперфузии в условиях гипероксии с хирургическим удалением метастазов: учебное пособие. – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. – 24 с.

Дополнительная литература:

1. Беляев А. М., Багненко С. Ф., Рухляда Н. В. Внутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 254 с.
2. Беляев А. М., Гафтон Г. И., Левченко Е. В., Карачун А. М., Гуляев А. В., Сенчик К. Ю., Беспалов В. Г., Берлев И. В., Урманчеева А. Ф., Гусейнов К. Д., Семилетова Ю. В., Мамонтов О. Н., Калинин П. В., Киреева Г. С., Беляева О. А., Алексеев В. В. Химиоперфузионные технологии в лечении злокачественных новообразований // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 477-485.
3. Беляев А. М., Гафтон Г. И., Киреева Г. С., Сенчик К. Ю.,

Гусейнов К. Д., Левченко Е. В., Карачун А. М., Гуляев А. В., Семилетова Ю. В., Гафтон И. Г., Мамонтов О. Ю., Калинин П. С. Новые подходы к лечению злокачественных новообразований с использованием перфузионных технологий // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 214-221.

4. Беспалов В. Г., Беляева О. А., Киреева Г. С., Сенчик К. Ю., Стуков А. Н., Беляев А. М. Моделирование химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 1. – С. 91-94.

5. Беспалов В. Г., Киреева Г. С., Беляева О. А., Сенчик К. Ю., Стуков А. Н., Гафтон Г. И., Соловьев И. А., Васильченко М. В., Гусейнов К. Д., Алексеев В. В., Беляев А. М. Интраоперационное внутрибрюшинное химиоперфузионное лечение цисплатином и диоксидом на модели канцероматоза брюшной полости при раке яичника: оценка безопасности и эффективности // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 4. – С. 647-652.

6. Гафтон Г. И., Пхакадзе Н. Р., Сенчик К. Ю., Гельфольд В. М. Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечности // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 276-284.

7. Гафтон Г. И., Сенчик К. Ю., Киреева Г. С., Петров В. Г., Семиглазов В. В., Гусейнов К. Д., Беспалов В. Г., Беляева О. А., Беляев А. М. Гипертермическая интраоперационная химиотерапия в сочетании с циторедуктивной операцией у больных с псевдомиксомой брюшины // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 5. – С. 26-30.

8. Гафтон Г. И., Сенчик К. Ю., Петров В. Г., Семиглазов В. В., Татьяничева Н. В., Беспалов В. Г., Семилетова Ю. В., Гафтон И. Г., Зиновьев Г. В., Киреева Г. С. Фармакокинетика мелфалана при изолированной регионарной перфузии у пациентов с меланомой кожи и саркомами мягких тканей конечности // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 932-937.

9. Глущенко В. А., Горохов Л. В., Дунаевский И. В., Розенгард С. А., Сапронова Т. Н., Шабут А. М. Эпидуральная анестезия и анальгезия как способ коррекции хирургического стресс-ответа при онкологических операциях // 1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием «Белые Ночи – 2015»: сборник тезисов. – М., 2015. – С. 84-85.

10. Глущенко В. А., Горохов Л. В., Кобрин В. В., Розенгард С. А. Эпидуральная анестезия и анальгезия при онкологиче-

ческих операциях на органах брюшной полости // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 467-470.

11. Киреева Г. С., Беляева О. А., Беспалов В. Г., Сенчик К. Ю., Семенов А. Л., Стуков А. Н., Беляев А. М. Нормотермическая и гипертермическая интраперитонеальная перфузионная химиотерапия диссеминированного рака яичника в эксперименте // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 235-242.

12. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В. М. Моисеенко. – М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2015. – 456 с.

13. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – 4-е изд., расширенное и дополненное / под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. – М.: Практическая медицина, 2015. – 688 с.

14. Bespalov V. G., Kireeva G. S., Belyaeva O. A., Kalinin O. E., Senchik K. Y., Stukov A. N., Gafton G. I., Guseynov K. D., Belyaev A. M. Both heat and new chemotherapeutic drug dioxadet in hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion improved survival in rat ovarian cancer model // J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 113. – P. 438-442.

15. Osseis M., Weyrech J., Gayat E. Epidural analgesia combined with a comprehensive physiotherapy program after Cytoreductive Surgery and HIPEC is associated with enhanced post-operative recovery and reduces intensive care unit stay: A retrospective study of 124 patients // EJSO. – 2016. – P. 1-6.

Контрольные вопросы

1. Международный и отечественный опыт химиоперфузии в онкологии.
2. Предпосылки для использования метода химиоперфузии в онкологической практике.
3. Общие принципы, организационные и методологические основы регионарной химиоперфузии в онкологии.
4. История и перспективы развития химиоперфузии в онкологии.
5. Определение, виды, методики химиоперфузии в онкологии.
6. Химиоперфузия как компонент комбинированного подхода в лечении больных со злокачественными новообразованиями.
7. Возможные осложнения химиоперфузии, их профилактика.
8. Анестезиологическое обеспечение химиоперфузионного лечения.
9. Эффективность использования технологий химиоперфузии.
10. Полостная химиоперфузия в онкологической практике.
11. Изолированная химиоперфузия в онкологической практике
12. Преимущества химиоперфузии как метода лечения злокачественных новообразований.
13. Недостатки химиоперфузии как метода лечения злокачественных новообразований
14. Виды химиоперфузии и их применение в онкологической практике.
15. Факторы, определяющие эффективность химиоперфузии при лечении злокачественных новообразований.
16. Полнота циторедукции как основной прогностический фактор эффективности химиоперфузии.
17. Аппаратно-техническое обеспечение метода химиоперфузии. Особенности аппаратуры для полостных и изолированных хи-

миоперфузий.

18. Роль гипертермии в химиоперфузионном лечении злокачественных новообразований.

19. Механизмы гибели опухолевых клеток под воздействием гипертермии во время гипертермической химиоперфузии.

20. Особенности действия различных противоопухолевых препаратов в комбинации с гипертермией при химиоперфузии.

21. Механизмы температурной активации противоопухолевых препаратов под действием гипертермии во время гипертермической химиоперфузии.

22. Иммунологические эффекты гипертермической химиоперфузии.

23. Режимы гипертермии, используемые в химиоперфузионном лечении злокачественных новообразований.

24. Химиоперфузия в абдоминальной онкологии.

25. Показания для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ).

26. Противопоказания для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ): абсолютные и относительные.

27. Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИПХ) как этап комбинированного лечения больных раком желудка.

28. Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИПХ) как этап комбинированного лечения больных редкими формами опухолей брюшной локализации (злокачественная перитонеальная мезотелиома, псевдомиксома брюшины).

29. Химиоперфузия в онкогинекологии.

30. Основные принципы проведения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ).

31. Этапы гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ).

32. Аппаратно-техническое обеспечение гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ).

33. Открытая техника выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ): описание, преимущества и недостатки.

34. Закрытая техника выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ): описание, преимущества и недостатки.

35. Сравнение закрытой, открытой и смешанной техник выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ).

36. Особенности установки дренажей для выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ).

37. Противоопухолевые препараты для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ): характеристика «идеального» препарата.

38. Преимущества и недостатки отдельных противоопухолевых препаратов, используемых для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ): цисплатин, оксалиплатин, митомицин С, доксорубицин.

39. Рекомендации по использованию гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) с определенными противоопухолевыми препаратами (с указанием дозировок) для лечения злокачественных новообразований брюшной полости: злокачественной мезотелиомы брюшины, псевдомиксомы брюшины, рака яичников, опухолей желудочно-кишечного тракта, опухолей аппендикса.

40. Роль перфузата в безопасности и эффективности гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ).

41. Характеристики растворов, которые используются в качестве перфузата для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ).

42. Использование высокомолекулярных растворов для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ): преимущества и недостатки.

43. Основные параметры гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) и их значения.

44. Интра- и послеоперационные осложнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ).

45. Способы устранения интра- и послеоперационных осложнений гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ).

46. Химиоперфузия в торакальной онкологии.

47. Гипертермическая химиоперфузия плевральной полости: показания и противопоказания к применению.

48. Роль метода гипертермической химиоперфузии плевральной полости в лечении злокачественных новообразований данной локализации.

49. Характеристика этапа циторедуктивной операции, предшествующего гипертермической химиоперфузии плевральной полости.

50. Методика гипертермической химиоперфузии плевральной полости.

51. Аппаратно-техническое обеспечение гипертермической химиоперфузии плевральной полости.

52. Основные параметры гипертермической химиоперфузии плевральной полости и их значения.

53. Осложнения гипертермической химиоперфузии плевральной полости.

54. Способы профилактики интра- и послеоперационных осложнений гипертермической химиоперфузии плевральной полости.

55. Эффективность гипертермической химиоперфузии плевральной полости.

56. Изолированная химиоперфузия легкого (ИХПЛ): определение, история метода.

57. Показания к изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ).

58. Роль метода изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями соответствующей локализации.

59. Этапы комбинированного лечения метастатического поражения легких: метастазэктомия в сочетании с изолированной химиоперфузией легкого (ИХПЛ).

60. Методика изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ).

61. Особенности аппаратно-технического обеспечения изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ).

62. Основные параметры изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) и их значения.

63. Препараты для изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ).

64. Методы и средства мониторинга параметров изолированной химиоперфузии легкого.

65. Особенности ведения послеоперационного периода у пациентов после метастазэктомии в сочетании с изолированной химиоперфузией легкого (ИХПЛ).

66. Осложнения изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) и способы их устранения.

67. Постперфузионный отек легкого как наиболее серьезное осложнение изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ): механизмы развития, диагностика, способы устранения.

68. Эффективность изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ).

69. Изолированная регионарная перфузия (ИРП) конечностей: определение, история развития метода.

70. Показания к изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей.

71. Роль метода изолированной регионарной перфузии (ИРП) в лечении пациентов с саркомами мягких тканей и меланомой кожи конечностей.

72. Изолированная регионарная перфузия (ИРП) конечностей при диссеминированной саркоме мягких тканей.

73. Основные принципы изолированной регионарной химио-перфузии конечностей.

74. Изолированная гипертермическая перфузия конечностей как метод лечения местных рецидивов меланом конечностей.

75. Методика изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей.

76. Порядок канюляции и деканюляции сосудов при проведении изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей.

77. Основные параметры изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей и их значения.

78. Методика аутогемотрансфузии при проведении изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей.

79. Противоопухолевые препараты для изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей.

80. Роль локальной гипертермии в противоопухолевом эффекте изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей.

81. Осложнения изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей.

82. Особенности мониторинга, регулирования и определения сброса противоопухолевых препаратов в системный кровоток во время изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей.

83. Критерии оценки местной токсичности изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей.

84. Оценка лечебного эффекта изолированной регионарной

перфузии (ИРП) конечностей в индукционном режиме.

85. Эффективность метода изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей.

86. Химиоэмболизация опухолей головы и шеи: определение, показания, противопоказания.

87. Роль химиоэмболизации в лечении опухолей головы и шеи.

88. Методика проведения химиоэмболизации при опухолях ротовой полости.

89. Возможные осложнения при использовании медицинской технологии химиоэмболизации опухолей головы и шеи и способы их устранения.

90. Эффективность использования химиоэмболизации сосудов опухоли головы и шеи.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов.

1. Химиоперфузия – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокодозная системная химиотерапия	
б	прием растворов химиопрепаратов внутрь	
в	вариант регионарной химиотерапии	+
г	вариант интратуморальной химиотерапии	

2. Химиоперфузия предполагает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	активную подачу химиопрепарата в область опухолевого поражения	+
б	пассивное выведение химиопрепарата из области опухолевого поражения	
в	активный забор химиопрепарата из области опухолевого поражения	+
г	активную подачу и активный забор химиопрепарата из системного кровотока	

3. К преимуществам химиоперфузии не относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	воздействие на отдаленные метастазы	+
б	применение более высоких доз химиопрепаратов по сравнению с системной химиотерапией	
в	снижение системной токсичности	
г	воздействие на регионарные метастазы	
д	уменьшение времени перфузии	

4. Химиоперфузия является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	самостоятельным методом лечения	
б	частью комбинированного подхода только вместе с циторедуктивной операцией	
в	частью комбинированного подхода только вместе с системной химиотерапией	
г	частью комбинированного подхода вместе с циторедуктивной операцией и системной химиотерапией	+

5. Основной прогностический фактор, определяющий эффективность комбинированного лечения с использованием химиоперфузии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	размер первичной опухоли	
б	доза химиопрепарата	
в	длительность химиоперфузии	
г	полнота циторедукции	+

6. На эффективность химиоперфузии оказывают влияние следующие факторы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	температура химиоперфузии	
б	длительность химиоперфузии	
в	техника химиоперфузии	
г	противоопухолевый препарат	
д	верны все варианты	+

7. В состав аппарата для химиоперфузии не входит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	резервуар	+
б	перфузионный насос	
в	УЗИ-аппарат	+
г	термостатирующее устройство	

8. Особенностью аппаратного комплекса для изолированной химио-перфузии является то, что в его состав дополнительно входит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	резервуар для перфузата	
б	оксигенатор	+
в	термостатирующее устройство	
г	система управления параметрами перфузии	

9. Быстрой гибели под воздействием гипертермии подвергаются клетки фазы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	S	
б	M	
в	G ₀	
г	G ₁	+

10. К механизмам температурного усиления противоопухолевых эффектов лекарственных препаратов не относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	подавление восстановления летальных и сублетальных повреждений	
б	нарушение работы ионных каналов опухолевых клеток	+
в	увеличение константы алкилирования	
г	увеличение захвата препарата опухолевыми клетками	

11. Гипертермия не оказывает следующего эффекта на опухоль

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	самостоятельное цитотоксическое действие гипертермии	
б	стимуляция роста опухолевого кровеносных сосудов в опухоли	+
в	повышение чувствительности опухоли к химио- и лучевой терапии	
г	модуляция противоопухолевого иммунного ответа	

12. Гипертермия оказывает селективное противоопухолевое воздействие в диапазоне температур:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	38-40°C	
б	40-44°C	+
в	44-46°C	
г	46-48°C	

13. Какая группа противоопухолевых препаратов проявляет независимое от гипертермии действие?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	алкилирующие агенты	
б	противоопухолевые антибиотики	
в	противоопухолевые средства растительного происхождения	
г	антиметаболиты	+

14. При гибели опухолевых клеток под действием гипертермии белки теплового шока (HSP)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	выполняют антиген-представляющую функцию, участвуя в формировании противоопухолевого иммунного ответа	+
б	участвуют в формировании воспалительной реакции	
в	разрушаются и выводятся из организма	

15. Оптимальным и наиболее часто используемым в химиоперфузии является следующий режим гипертермии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	щадящий (37-38°C)	
б	мягкий (38-41°C)	
в	умеренный (41-43°C)	+
г	жесткий (>43°C)	

16. Какой из режимов гипертермии при химиоперфузии ассоциирован с наибольшим риском расхождения анастомоза?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мягкий	
б	умеренный	
в	жесткий	+
г	риск одинаков при всех видах гипертермии	

17. В режиме жесткой гипертермии при химиоперфузии происходит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	активация иммунных реакций	
б	подавление иммунных реакций	+
в	временная активация с последующим угнетением иммунного ответа	
г	временное угнетение с последующей активацией иммунного ответа	

18. Опухолевые очаги, оставшиеся после выполнения циторедуктивной операции

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	содержат преимущественно химиорезистентные клоны опухолевых клеток	
б	характеризуются плохим кровоснабжением	
в	содержат большое количество химиочувствительных опухолевых клеток (ростовая фракция)	+
г	верны все ответы	

19. К абсолютным противопоказаниям для выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поражение парааортальных лимфатических узлов	+
б	ретроперитонеальные метастазы	
в	печеночные метастазы	
г	прогрессирование перитонеального канцероматоза на фоне предоперационной химиотерапии	

20. Какие из следующих характеристик относятся к закрытой технике выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ)?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	короткий временной интервал до достижения целевой температуры перфузата	+
б	равномерное распределение тепла и перфузата по брюшной полости	
в	большая потеря тепла во время химиоперфузии	
г	создание повышенного давления в брюшной полости	+

21. Недостатки закрытой системы проведения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	контакт медперсонала с химиопрепаратом	
б	воспалительные изменения	
в	отсутствие возможности равномерного распределения перфузата в брюшной полости	+
г	увеличение времени перфузии	
д	уменьшение времени перфузии	

22. Что такое гипертермическая интраперитонеальная химио-перфузия (ГИПХ) в абдоминальной онкологии?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	комбинированное применение теплового воздействия и химиотерапии непосредственно во время хирургического вмешательства	+
б	временное выключение органа из кровообращения и перфузия его модифицированным физиологическим раствором	
в	метод противоопухолевого воздействия в зоне локализации первичной опухоли и ее регионарных метастазов	
г	комбинированное применение холодового воздействия и химиотерапии непосредственно во время хирургического вмешательства	
д	внутрипросветное введение раствора в кишку непосредственно во время хирургического вмешательства	

23. Назовите область применения в абдоминальной онкологии гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	комбинированное лечение рака желудка	+
б	комбинированное лечение редких форм опухолей брюшной локализации (злокачественная перитонеальная мезотелиома, псевдомиксома брюшины)	+
в	комбинированное лечение GIST-желудка	
г	комбинированное лечение рака печени	
д	комбинированное лечение рака желчного пузыря	

24. Препараты, применяемые при гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мелфалан (алкеран)	+
б	цисплатин	+
в	мабтера	
г	доксорубицин	+
д	винкристин	

25. Назовите абсолютные противопоказания к интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) в абдоминальной онкологии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие множественных отдаленных, находящихся за пределами брюшной полости (в костях, в легких, в головном мозге) метастазов	+
б	массивное обсеменение брюшины опухолевыми клетками	+
в	выраженное ухудшение общего состояния пациента	+
г	вовлечение в онкопроцесс жизненно важных структур (например, аорты)	+
д	послеоперационные осложнения	

26. Диссеминация по брюшине характерна для опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	толстой кишки	+
б	желудка	+
в	щитовидной железы	
г	яичников	+
д	аппендикса	+

27. Для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) наличие гематогенных метастазов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	является абсолютным противопоказанием	
б	не является противопоказанием	
в	является относительным противопоказанием в случае молодого возраста пациента	+
г	является относительным противопоказанием в случае возможности достижения локального контроля над опухолевым процессом	+

28. Противоопухолевый препарат вводится в перфузионный контур

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	перед включением перфузионного насоса	
б	при включении перфузионного насоса	
в	сразу после включения термостатирующего устройства	
г	после достижения целевых значений температуры перфузата	+

29. Методика «Колизей» – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	название для закрытой техники гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ)	
б	название для открытой техники гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ)	+
в	название для гипертермической химиоперфузии плевральной полости	
г	название для изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей	
д	название для изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ)	

30. Какая из методик гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) способствует более глубокому проникновению противоопухолевых препаратов в ткани?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	открытая	
б	закрытая	+
в	одинаково	

31. Риск температурного повреждения органов и тканей брюшной полости выше при какой методике гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	открытой	
б	закрытой	+
в	одинаково	

32. Дренажи для притока перфузата при гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) устанавливаются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в поддиафрагмальном пространстве	
б	по флангам брюшной полости	
в	в зоне малого таза	+
г	в зоне, где локализовалась основная масса опухолевого поражения	

33. Дренажи для оттока перфузата при гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) устанавливаются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в поддиафрагмальном пространстве	+
б	по флангам брюшной полости	
в	в зоне малого таза	
г	в зоне, где локализовалась основная масса опухолевого поражения	

34. Препараты, которые используются для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) у пациенток с платин-резистентным раком яичников

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-фторурацил	
б	митомидин С	+
в	оксалиплатин	
г	мелфалан	+
д	циклофосфамид	

35. С каким препаратом, используемым для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ), связан высокий риск развития интраоперационной гипергликемии и гипонатриемии?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин	
б	оксалиплатин	+
в	доксорубин	
г	митомидин С	
д	карбоплатин	

36. Кардиотоксичность ограничивает использование для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) высоких доз

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатина	
б	оксалиплатина	
в	доксорубина	+
г	митомидина С	
д	карбоплатина	

37. Для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) при раке желудка, как правило, используется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин	+
б	оксалиплатин	
в	доксорубицин	
г	митомицин С	
д	карбоплатин	

38. К изотоническим растворам, которые могут быть использованы для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ), не относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,9 % раствор натрия хлорида	
б	10 % раствор натрия хлорида	+
в	5 % раствор декстрозы	
г	раствор Рингера	
д	раствор Рингера лактата	

39. Интраоперационные осложнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метаболический ацидоз	+
б	системная гипертермия	+
в	острая сердечная недостаточность	
г	гипотензия	+
д	плевральный выпот	

40. Нефротоксичность – частое послеоперационное осложнение после гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	митомицином С	
б	доксорубицином	
в	мелфаланом	
г	оксалиплатином	
д	цисплатином	+

41. Возможные осложнения после проведения интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) в абдоминальной онкологии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кровотечение из магистральных сосудов желудка	+
б	острая сердечно-сосудистая недостаточность (острая ишемия миокарда, нарушения ритма)	+
в	токсическое воздействие химиопрепарата (анорексия, тошнота, рвота, анемия, лейкопения, тромбоцитопения)	+
г	гнойно-воспалительные осложнения	+
д	инфаркт головного мозга	

42. Температурный режим при выполнении истинной гипертермической химиоперфузии в онкогинекологии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30-35°C	
б	35-40°C	
в	41-43°C	
г	43-45°C	+
д	46-50°C	

43. Цитостатики с наибольшим пиком проникновения в брюшину при выполнении гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) при онкогинекологических заболеваниях

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин	+
б	таксол	+
в	метамицин	+
г	гемзар	
д	все ответы верные	

44. Расчет дозы цисплатина при проведении гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) в онкогинекологии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	75 мг/м ²	
б	100 мг/м ²	+
в	150 мг/м ²	
г	50 мг/м ²	
д	200 мг/м ²	

45. Среднее время проведения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) в онкогинекологии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30 минут	
б	60 минут	+
в	90 минут	
г	120 минут	
д	140 минут	

46. Методики выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	открытая	+
б	закрытая	+
в	полуоткрытая	+
г	полузакрытая	+
д	внутрипросветная открытая	

47. Преимущества проведения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) по сравнению с нормотермической химиоперфузией

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличение пенетрации противоопухолевых препаратов	+
б	усиление действия цитостатиков	+
в	сокращение времени проведения перфузии	
г	улучшение переносимости перфузии	
д	уменьшение действия цитостатиков	

48. Недостатки открытой системы проведения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	контакт медперсонала с химиопрепаратом	+
б	воспалительные изменения	+
в	отсутствие возможности равномерного распределения перфузата в брюшной полости	
г	увеличение времени перфузии	
д	уменьшение времени перфузии	

49. Что из нижеследующего не является требованием к «идеальному» противоопухолевому препарату для химиоперфузии?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкая местная токсичность	
б	высокая молекулярная масса	
в	отсутствие эффекта первого прохождения через печень	+
г	отсутствие необходимости в системном метаболизме для перехода в активную форму	

50. Какой из следующих противоопухолевых препаратов, используемых для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ), необходимо растворять в 5 % растворе декстрозы?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин	
б	оксалиплатин	+
в	митоминин С	
г	паклитаксел	

51. Основным недостатком использования гипертонических растворов для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	быстрое всасывание противоопухолевых препаратов из брюшной полости в системный кровоток	
б	эпизоды послеоперационных внутрибрюшинных кровотечений	
в	снижение концентрации противоопухолевых препаратов из-за разбавления	+
г	невысокая стабильность противоопухолевых препаратов в гипертонических растворах.	

52. Установка дренажей для гипертермической химиоперфузии плевральной полости может осуществляться во всех следующих положениях, кроме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	VI межреберья по среднеключичной линии	
б	IV межреберья по заднеподмышечной линии	+
в	II межреберья по среднеключичной линии	
г	VIII межреберья по заднеподмышечной линии	

53. Скорость циркуляции перфузата во время гипертермической химиоперфузии плевральной полости должна составлять

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	500-700 мл/мин	+
б	700-1000 мл/мин	
в	1000-1200 мл/мин	
г	>1200 мл/мин	

54. Противопоказания к гипертермической химиоперфузии плевральной полости

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	спасный процесс в плевральной полости	+
б	признаки некроза в плевральной полости	+
в	обширное опухолевое поражение плевры	
г	хроническая сердечная недостаточность	+

55. Гипертермическая химиоперфузия плевральной полости выполняется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	перед циторедуктивной операцией	
б	после циторедуктивной операции за одно хирургическое вмешательство	+
в	через месяц после циторедуктивной операции	

56. Особенности проведения гипертермической химиоперфузии плевральной полости

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	проведение массивной внутривенной гидратации во время химиоперфузии	+
б	поворот пациента в положение Тренделенбурга	
в	поворот пациента на спину с уклоном на сторону операции	+
г	постепенное снижение температуры перфузата к концу времени химиоперфузии	

57. Максимальная длительность гипертермической химиоперфузии плевральной полости составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	60 мин	
б	100 мин	
в	120 мин	+
г	150 мин	
д	180 мин	

58. К осложнениям гипертермической химиоперфузии плевральной полости, обусловленным системным действием использованного химиопрепарата, не относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	тошнота, рвота	
б	нейтропения	
в	почечная недостаточность	
г	дыхательная недостаточность	+

59. Гипертермическую химиоперфузию плевральной полости следует выполнять в положении пациента на спине с поворотом на сторону операции, чтобы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	обеспечить лучшее распределение противоопухолевого препарата по плевральной полости	
б	обеспечить лучшее распределение тепла по плевральной полости	
в	предотвратить дислокацию органов средостения	+
г	все ответы правильные	

60. Для профилактики осложнений гипертермической химиоперфузии плевральной полости необходимо

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ближе к концу времени химиоперфузии снижать температуру перфузата	
б	выполнять химиоперфузию в положении пациента на спине с поворотом на сторону операции	+
в	избегать массивной внутривенной гидратации после операции	
г	оставить перфузат в плевральной полости на 30 минут после окончания химиоперфузии	

61. Гипертермическая химиоперфузия плевральной полости позволяет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличить безрецидивную выживаемость больных с мезотелиомой плевры	+
б	увеличить общую выживаемость больных с мезотелиомой плевры	+
в	обеспечить лучшее распределение противоопухолевого препарата по плевральной полости	

62. Что такое изолированная химиоперфузия легкого (ИХПЛ)?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	временное выключение легкого из кровообращения и перфузия его модифицированным физиологическим раствором	+
б	применение теплового воздействия и химиотерапии на легочную ткань	
в	метод противоопухолевого воздействия в зоне локализации первичной опухоли и ее регионарных метастазов	
г	применение холодового воздействия и химиотерапии на метастазы в легких	
д	метод лекарственного воздействия в зоне локализации первичной опухоли и ее регионарных метастазов	

63. Показанием для выполнения изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мелкоклеточный рак легких	
б	аденокарцинома легких	
в	немелкоклеточный рак легких	
г	метастатическое поражение легких	+

64. Назовите абсолютные противопоказания к изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	острая сердечно-сосудистая недостаточность	+
б	острое нарушение мозгового кровообращения	+
в	сахарный диабет	
г	туберкулез легких	
д	декомпенсированная и терминальная полиорганная недостаточность	+

65. Назовите относительные противопоказания к изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие отдалённых метастазов в других органах	+
б	наличие злокачественной опухоли в прямой кишке	
в	выраженное ухудшение общего состояния пациента	
г	невозможность выполнения полной метастазэктомии	+
д	послеоперационные осложнения	

66. Назовите препараты, применяемые при изолированной химиоперфузии легких (ИХПЛ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мелфалан (алкеран);	+
б	цисплатин	+
в	мабтера	
г	доксорубицин	
д	винкристин	

67. Возможные осложнения после проведения изолированной химиоперфузии легких (ИХПЛ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кровотечение из магистральных сосудов лёгкого	+
б	отёк всего перфузируемого лёгкого или его доли	+
в	острая сердечно-сосудистая недостаточность (острая ишемия миокарда, нарушения ритма)	+
г	токсическое воздействие препарата мелфалан (анорексия, тошнота, рвота, анемия, лейкопения, тромбоцитопения)	+
д	гнойно-воспалительные осложнения	+

68. Перед пережатием легочных сосудов на этапе изоляции легкого от системного кровообращения перед началом изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) необходимо внутривенно ввести гепарин в дозе

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	100 ЕД/кг	+
б	200 ЕД/кг	
в	250 ЕД/кг	
г	не нужно вводить гепарин	

69. Объемная скорость изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	50-80 мл/мин	
б	80-100 мл/мин	
в	100-150 мл/мин	
г	150-180 мл/мин	
д	180-200 мл/мин	+

70. В послеоперационном периоде пациентам после изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) обязательно назначается

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рентгенологическое обследование органов грудной клетки	+
б	электрокардиография	+
в	магнитно-резонансная томография органов грудной клетки	
г	лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, определение газового состава крови)	+

71. Пациентам с постперфузионным отеком легкого после изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) проводится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	терапия диуретическими средствами	+
б	введение глюкокортикоидов	+
в	оксигенотерапия	+
г	введение препаратов кальция	
д	введение альбумина	

72. Температура перфузата во время изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) должна составлять

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	37°C	+
б	39-40°C	
в	40-42°C	
г	43-45°C	

73. Давление в легочной артерии во время изолированной химиоперфузии легкого должно составлять (ИХПЛ)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	≤ 30 мм рт. ст.	+
б	30-40 мм рт. ст.	
в	40-45 мм рт. ст.	
г	> 45 мм рт. ст.	

74. Наиболее частым осложнением изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пневмония	
б	анемия	
в	мерцательная аритмия	
г	постперфузионный отек легкого	+

75. Наиболее эффективный препарат для изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечности

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доксорубицин	
б	цисплатин	
в	мелфалан	
г	мелфалан + ФНО- α	+

76. Изолированная регионарная перфузия (ИРП) – это хирургическая процедура, позволяющая:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	изолировать от общего кровотока анатомический регион и проводить в нем химиотерапию высокими системно непереносимыми дозами цитостатических препаратов и цитокинов	+
б	проводить системную химиотерапию	
в	изолировать от общего кровотока анатомический регион и проводить в нем химиотерапию низкими дозами цитостатических препаратов и цитокинов	
г	изолировать от общего кровотока анатомический регион и проводить в нем оксигенацию	

77. Осложнениями метода изолированной регионарной перфузии (ИРП) являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	местная токсичность	
б	системная токсичность	
в	местная и системная токсичность	+
г	перелом кости	
д	перитонит	

78. Изолированная регионарная перфузия (ИРП) применяется у пациентов, страдающих

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	местно-распространенными и нерезектабельными саркомами мягких тканей конечностей	+
б	резектабельными саркомами мягких тканей	
в	системными заболеваниями	
г	доброкачественными новообразованиями конечностей	
д	неопухолевыми процессами конечностей	

79. Действующим веществом при изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей в случае местно-распространённой меланомы служит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доксорубин	
б	мелфалан	+
в	метотрексат	
г	винорелбин	
д	цисплатин	

80. Цитокин, применяющийся при изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей при местно-распространённой меланоме кожи конечности, – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фактор некроза опухоли- α	+
б	фактор некроза опухоли- β	
в	интерлейкин 1	
г	интерлейкин 2	
д	интерферон	

81. Расчет дозы мелфалана при изолированной регионарной перфузии (ИРП) нижней конечности составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	20 мг/л объема нижней конечности	
б	40 мг/л объема нижней конечности	
в	50 мг/л объема нижней конечности	
г	30 мг/л объема нижней конечности	
д	10 мг/л объема нижней конечности	+

82. Расчет дозы мелфалана при изолированной регионарной перфузии (ИРП) верхней конечности составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	20 мг/л объема верхней конечности	
б	40 мг/л объема верхней конечности	
в	13 мг/л объема верхней конечности	+
г	50 мг/л объема верхней конечности	
д	5 мг/л объема верхней конечности	

83. Режим истинной гипертермии при изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	37-39°C	
б	39-40°C	
в	40-42°C	
г	41-43°C	+
д	43-45°C	

84. Расчет дозы фактора некроза опухоли- α при изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей осуществляется из расчета

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2 мг/м ²	+
б	0,1 мг/м ²	
в	10 мг/м ²	
г	20 мг/м ²	
д	100 мг/м ²	

85. Данный препарат не используется при изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мелфалан	
б	алкеран	
в	космеген	
г	вемурафениб	+
д	фактор некроза опухоли- α	

86. По окончании времени изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечности перед деканюляцией сосудов конечностей необходимо

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вести еще одну дозу химиопрепарата в изолированный контур	
б	провести отмывание изолированной конечности физиологическим раствором	+
в	вести гепарин в изолированный контур	
г	все ответы правильные	

87. Необязательным элементом аппарата для изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксигенатор	
б	теплообменник	
в	средства термометрического контроля	
г	микропористый фильтр	+

88. При изолированной регионарной перфузии (ИРП) на этапе изоляции конечности из системного кровотока магистральные для пораженного региона сосуды выделяются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	проксимальнее уровня локализации опухоли	+
б	дистальнее уровня локализации опухоли	
в	уровень выделения сосудов не имеет значения	

89. Перфузат для изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей состоит из

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,9 % раствора натрия хлорида	+
б	противоопухолевого препарата	+
в	10 % раствора кальция хлорида	
г	5000-10000 ЕД гепарина	+
д	4 % раствора калия хлорида	

90. Длительность изолированной регионарной перфузии (ИРП) верхней конечности должна составлять

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30 мин	+
б	60 мин	
в	100 мин	
г	120 мин	

91. Максимальная доза ФНО- α для изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечности составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 мг/м ²	
б	2 мг/м ²	
в	3 мг/м ²	
г	4 мг/м ²	+

92. Увеличению системного сброса противоопухолевого препарата во время изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей способствует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	введение высоких доз гепарина в изолированный контур	
б	высокая скорость циркуляции перфузата	+
в	повышенное давление в замкнутом контуре	+
г	верны все варианты	

93. III степень местной токсичности после изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	легкая эритема и/или отек	
б	отек с волдырями и легкое нарушение функции конечности	+
в	обширный эпидермолиз, манифестированный синдром сдавления	
г	повреждения мягких тканей конечности, требующие ампутации	

94. Уменьшение измеряемых очагов опухолевого поражения конечности на 30 % и более после изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечности – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	полный ответ	
б	частичный ответ	+
в	объективный ответ	
г	стабилизация	

95. Какие побочные эффекты чаще всего развиваются после изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечности?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	системная токсичность	
б	местная токсичность	+
в	системная и местная токсичность развиваются с одинаковой частотой	

96. Длительность изолированной регионарной перфузии (ИРП) нижней конечности должна составлять

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30 мин	
б	60 мин	+
в	100 мин	
г	120 мин	

97. Объем перфузата для изолированной регионарной перфузии конечности составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	500 мл	+
б	1000 мл	
в	1500 мл	
г	2000 мл	

98. При химиоэмболизации опухолей головы и шеи химиопрепарат

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	активно доставляется в опухоль по артериальным сосудам	+
б	выводится из опухоли через венозный кровоток	
в	оказывает ишемическое воздействие на опухоль	+
г	вводится, будучи адсорбированным на микросферы	+

99. Химиоэмболизация опухолей головы и шеи –

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	самостоятельный метод лечения	
б	применяется в неoadьювантном режиме с последующей химиолучевой терапией и/или оперативным вмешательством	+
в	верны оба ответа	

100. Осложнения химиоэмболизации опухолей головы и шеи

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	анемия	
б	лейкопения	
в	тошнота, рвота	+
г	лихорадка	+
д	повышение уровня печеночных ферментов	+

Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, Университетская наб., д. 19
Подписано в печать 25.11.16
Формат 60x90/16. Печ. л. 16,5.
Тираж 100 экз.