
Содержание

Предисловие к изданию на русском языке	9
Предисловие к изданию на английском языке	11
Участники издания	16
Список сокращений и условных обозначений	23
Вступление	27
Часть I. История вопроса	31
1. Основные вопросы регионарной терапии, фармакологии, гипертермии и лекарственной устойчивости	33
2. Новые биологические методы лечения с непосредственным воздействием на брюшную полость	53
3. Радиотерапия микросферами с иттрием-90: принципы и клиническое применение при колоректальном раке с метастазами в печени	70
4. Принципы чрескожной абляции печени	92
5. Регионарная генотерапия рака	108
Часть II. Перитонеальная регионарная терапия при раке	135
6. Исторические перспективы регионарной перитонеальной терапии: гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия, ранняя послеоперационная внутрибрюшинная химиотерапия и портальная терапия	137
7. Молекулярные и генетические аспекты гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии	148
8. Данные о гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии при псевдомиксоме брюшины/опухолях аппендикса	161
9. Данные о гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии при колоректальном раке (поражения и метастазы стадии T4)	174
10. Роль гипертермической интраперитонеальной химиотерапии в лечении перитонеальных метастазов рака желудка	191

11. Регионарная терапия при лечении рака яичников: гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия и интраперитонеальная химиотерапия	210
12. Мезотелиома и различные патологические процессы	232
Часть III. Периоперационные аспекты гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии	253
13. Рекомендации по анестезии при регионарной терапии	255
14. Послеоперационное ведение пациентов, перенесших циторедуктивное хирургическое вмешательство и гипертермическую внутрибрюшинную химиотерапию	264
15. Осложнения после циторедуктивной хирургии и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии	286
16. Резекция печени и гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия	300
17. Методы перитонеальной перфузии	313
18. Оперативные «жемчужины» при циторедукции в сложных случаях поражений брюшной полости и малого таза	332
19. Новые методы и будущее гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (иммунотерапия, вирусная терапия)	344
20. Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением	364
Часть IV. Инфузионная и перфузионная терапия печени	377
21. История изолированной перфузии печени при метастазах в печени и текущие показания к применению	379
22. Помповая инфузионная терапия в печеночную артерию	393
23. Чрескожная транскатетерная терапия частицами	405
24. Перфузия печени: хирургия и катетеры	426
25. Чрескожная и портальная артериальная инфузионная терапия опухолей печени	448
26. Регионарные методы терапии гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы	473
27. Регионарные методы лечения метастазов меланомы в печени	492
28. Осложнения внутриартериальной регионарной терапии печени	520
Часть V. Инфузионная и перфузионная терапия конечностей	541
29. Техника инфузии	543

30. Гипертермическая изолированная перфузия конечностей при меланоме	557
31. Изолированная перфузия и инфузия конечностей при лечении транзитной меланомы конечностей: современные данные о практике лечения	575
32. Данные исследований в отношении саркомы	602
Часть VI. Другие регионарные терапевтические методы	627
33. Регионарная терапия опухолей мочевого пузыря	629
34. Доставка противоопухолевых терапевтических средств в центральную нервную систему	649
35. Внутриочаговые терапевтические методы: онколитическая вирусная терапия, иммуностимуляторы	669
36. Продолжающиеся клинические исследования и обоснование регионарных и олигометастатических заболеваний	688
37. Лучевая терапия	704
Предметный указатель	733

Основные вопросы регионарной терапии, фармакологии, гипертермии и лекарственной устойчивости

1

Ким Говертс¹, Курт Ван дер Спитен², Лана Биелич³ и Хесус Эскивель⁴

Основные вопросы регионарной терапии

Поверхность брюшины — частая область нарушений при большинстве желудочно-кишечных и гинекологических злокачественных новообразований, что является сильным стимулом для изучения регионарных подходов при проведении химиотерапии. Относительная доступность брюшной полости — еще одна причина, по которой внутрибрюшинная химиотерапия (ВБХ) либо в качестве части циторедуктивной хирургии (ЦРХ) с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией (НІРЕС), либо в виде повторных инстилляций через катетер является наиболее часто изучаемой формой регионарной терапии.

Перитонеальный плазменный барьер

Химиотерапевтические препараты, вводимые внутрибрюшинно, попадают в большой круг кровообращения либо путем диффузии в сосудистую часть, либо путем абсорбции через перитонеальные лимфатические сосуды.

¹ К. Говертс

Ziekenhuis Oost Limberg, отделение хирургической онкологии, Генк, Лимберг, Бельгия.

² К. Ван дер Спитен

Больница в Ост-Лимбурге (Ziekenhuis Oost Limberg), отделение хирургической онкологии, Генк, Лимберг, Бельгия. Университет Хасселта, кафедра естественных наук, Исследовательский институт BIOMED, Хасселт, Бельгия.

³ Л. Биелич

Медицинский факультет Университета Содружества Вирджинии, Медицинский кампус Инова Фэйрфакс, отделение хирургии, Фолс-Черч, Вирджиния, США.

⁴ Х. Эскивель

Мемориальный госпиталь города Фредерика, кафедра хирургии, отделение хирургической онкологии, Фредерик, Мэриленд, США.

Обоснованием этого способа введения является представление, что перитонеальная мембрана действует как относительный транспортный барьер между брюшной полостью и большим кругом кровообращения. Вопреки интуитивному пониманию, резекция мезотелиальной выстилки, которую делают во время перитонэктомии в ЦРХ, по-видимому, не влияет на перемещение лекарственных средств между брюшной полостью и большим кругом кровообращения. Это было показано Flessner и соавт. в 2003 г., которые продемонстрировали, что в модели на грызунах ни удаление застойного слоя перитонеальной жидкости, ни резекция мезотелиальной выстилки не влияли на коэффициент массопередачи [1]. Подобным образом у людей степень перитонэктомии париетальной брюшины, по-видимому, не влияет на фармакокинетику ВБХ [2–5]. Это объясняется тем фактом, что основной барьер для выведения растворенных веществ из брюшной полости состоит из стенок субмезотелиальных кровеносных капилляров и внеклеточного микроокружения ЕСМ (extracellular microenvironment), а не из мезотелиальной выстилки.

Компартментная модель внутрибрюшинной доставки лекарственных средств

Ткань, выстилающая брюшную полость, может поглощать почти все средства [6, 7]. Подбрюшинные ткани опосредуют перенос в брюшной полости жидкости и растворенных веществ через лимфатические или кровеносные сосуды в большой круг кровообращения. Даже если вся поверхность брюшины в течение 24 ч будет контактировать с вводимым внутрибрюшинно раствором, в любой отдельный момент времени в контакте обычно находится только часть (приблизительно 30%) поверхности. Объем раствора, спайки, размер пациента и положение пациента — все это влияет на зону контакта с брюшиной. В фармакологических исследованиях ВБХ эта сложная клиническая ситуация обычно упрощается, и брюшную полость рассматривают как единый отсек, эффективно отделенный барьерным слоем (брюшиной) от другого отсека, плазмы [8]. К трансперитонеальному транспорту можно применить закон диффузии Фика. Перенос препарата из брюшины в кровеносную систему происходит через перитонеальную мембрану, что определяется площадью проницаемости (РА). Последнюю рассчитывают путем измерения скорости исчезновения препарата из брюшной полости, разделенной на общую разницу концентраций в брюшной полости и плазме крови.

$$\text{Скорость массопередачи} = \text{РА} (\text{СР} - \text{СВ}) \\ (\text{concentration plasma} - \text{concentration blood}).$$

Это подчеркивает важность эффективной контактной площади, но ее значение в отношении фактической передачи через мембрану в этой модели не определяется.

Диффузионная модель Дедрика

Фармакокинетическое обоснование ВБХ основано на увеличении дозы, достигаемой за счет перитонеального плазменного барьера [9]. Дедрик (Dedrick) и соавт. на основании исследования перитонеального диализа пришли к выводу, что перитонеальная проницаемость ряда гидрофильных лекарственных средств может быть значительно меньше их плазматического клиренса [10]. После внутрибрюшинного (ВБ) введения перитонеальный клиренс обратно пропорционален квадратному корню из молекулярной массы препарата. Как только лекарственное средство попадает в системное кровообращение, оно быстро метаболизируется, что ограничивает его системную токсичность. В результате в брюшной полости концентрация лекарственного средства становится значительно более высокой по сравнению с плазмой крови. В упрощенном виде это означает, что когда строят график зависимости концентрации от времени для вводимого внутрибрюшинно лекарственного средства во ВБ-растворе, площадь под кривой (AUC) дает представление об эффективности лечения. С другой стороны, когда делают график зависимости внутривенной концентрации от времени после ВБ-введения препаратов химиотерапии, AUC дает представление о токсичности лечения. Разницу в концентрации лекарственного средства в брюшной полости и большом круге кровообращения, обусловленную барьером между брюшиной и плазмой крови, называют фармакокинетическим преимуществом. Это увеличение дозы выражается как отношение AUC ВБ-концентрации к концентрации в плазме крови (внутривенной). Практически это означает, что после ЦРХ эта разница концентраций позволяет подвергать остаточные опухолевые клетки воздействию высоких доз химиотерапевтических средств, тогда как пониженные системные концентрации ограничивают системную токсичность. Однако при рассмотрении этой упрощенной модели необходимо учитывать два важных фактора. Во-первых, воздействие на остаточные опухолевые клетки повышенных уровней лекарственного средства за счет увеличения концентрации лекарственного средства на их поверхности (что достигается изменением фармакокинетических переменных) не обязательно приводит к увеличению поглощения и, следовательно, к высокой концентрации внутри опухоли. Идеальный препарат для ВБ-введения должен не только оставаться в брюшной полости в течение длительного периода, но и иметь возможность проникать в высоких концентрациях в опухолевую ткань.

Во-вторых, недавние публикации указывают на то, что на соотношение AUC могут влиять, помимо системной абсорбции, другие факторы, такие как время последнего измерения AUC в плазме, время инстиляции и степень распределения препарата в организме (распределение препарата в периферическом компартменте) [11]. Последнее также было показано Lemoine и соавт., которые наблюдали дополнительный пик в плазме AUC с удлинением измерений после ВБ-инстиляции из-за повторной мобилизации препарата из периферического компартмента.

Карциноматоз брюшины: измененные барьеры

Злокачественное поражение брюшины часто вызывает по крайней мере частичное разрушение нормальной брюшины. Это приводит к недостаточности мезотелиального слоя над опухолью, изменениям в интерстиции, гиперпроницаемости капилляров и отсутствию лимфатических сосудов, что может оказать влияние на ВБХ.

Опухоли в брюшине

Недостаток мезотелиальных клеток в брюшине с опухолью приводит к исчезновению гладкой и скользящей поверхности брюшины, способствует образованию спаек и снижает функционирование иммунной системы. Кроме того, из-за этого макромолекулы могут проходить через барьер, что демонстрирует способность вирусных векторов, содержащих антисмысловую рибонуклеиновую кислоту (РНК), проникать через брюшину со злокачественной опухолью, но не через нормальную брюшину [12].

Лимфатические сосуды

При перитонеальном карциноматозе (ПК) поддиафрагмальные, а также висцеральные лимфатические сосуды могут быть заблокированы, что приводит к нарушению клиренса белка и асциты [13, 14]. Наддиафрагмальные лимфатические узлы могут быть переполнены опухолевыми клетками, что обеспечивает путь, по которым метастазы проникают в системное кровообращение. Однако, если этот путь все еще функционирует во время ВБ-терапии, он может обеспечить прямое поступление лекарственного средства в системное кровообращение (особенно в случае, если молекулярная масса лекарственного средства выше, чем у альбумина).

Микроокружение опухоли

Микроокружение опухоли состоит из двух компонентов: внеклеточных жидкостей (кровь, лимфа, интерстициальная жидкость) и твердых веществ (белки соединительной ткани и мукополисахариды). Жидкости подразделяются на жидкости во внутрисосудистом и интерстициальном пространствах, которые разделены сосудистой стенкой. Таким образом, опухоль можно рассматривать как трехкомpartmentную модель, состоящую из злокачественных клеток, сосудов и интерстициального пространства, заполненного жидкостью.

Микроваскуляризация

Нормальная стенка капилляров состоит из эндотелия, выстланного гликокаликсом, который более выражен на уровне межэндотелиальных щелей и обеспечивает прохождение только небольших молекул (например, инсулина 5500 Да). В других участках есть ограниченное количество промежутков с менее плотным гликокаликсом, который позволяет проникновение белка [15]. Именно

окружающий эндотелий гликокаликс обеспечивает основную долю барьерной функции при переносе растворенных веществ. Деградиацию гликокаликса могут вызвать воспаление и некоторые лекарственные средства, повысив тем самым проницаемость капилляров [16]. Кроме того, неоангиогенез, который сопровождает злокачественное новообразование, приводит к образованию сосудов, которые не содержат или содержат минимальное количество гликокаликса и распределены неравномерно [17]. Хотя такие новообразованные капилляры с проницаемыми стенками могут обеспечить быстрый клиренс лекарственных средств из системы кровообращения в опухоль, эффективное проникновение лекарственных средств ограничено высоким интерстициальным давлением.

Интерстициальная ткань

Перемена интерстициального давления изменяет пространство с межклеточной жидкостью и, следовательно, доступную для транспорта растворенных веществ ткань [18]. Показано, что злокачественная интерстициальная ткань заметно расширена по сравнению с межклеточным жидкостным пространством нормальной ткани [17, 19]. Несмотря на это, представляется, что злокачественная интерстициальная ткань более устойчива к переносу молекул по сравнению с нормальной интерстициальной тканью. Кроме того, увеличение межклеточного пространства с жидкостью подразумевает расширение расстояния между сосудами и опухолевыми клетками, что способствует «метаболической смерти» и затрудняет доступ химиотерапевтического ВБ-препарата к злокачественным клеткам. Давление в злокачественном интерстиции может достигать 45 мм рт.ст., при этом повышенное давление наличествует в первом миллиметре опухолевой ткани под перитонеальной поверхностью, что ограничивает конвекцию ВБ-препаратов [15–20]. Верхний предел ВБ-давления, которое в состоянии переносить амбулаторный пациент, составляет 8–10 мм рт.ст. Пациенты, находящиеся под наркозом и на механической вентиляции, могут переносить более высокое ВБ-давление; тем не менее значения, превышающие 15 мм рт.ст., могут нарушать портальное кровообращение или дыхание [17, 20–22]. В заключение следует сказать, что на способность ВБ-препаратов достигать злокачественных клеток и проникать в них может влиять множество характеристик опухолевой интерстициальной ткани.

Фармакология

Фармакологию ВБХ можно подразделить на фармакокинетику и фармакодинамику.

Фармакокинетика оценивает, что происходит с лекарственным средством в организме, анализируя события между моментом введения ВБ-препарата и появлением лекарственного средства на уровне опухолевого узла. Фармакодинамические исследования направлены на повышение эффективности доставки химиотерапевтических средств на уровень опухолевого узла. Для иллюстрации фармакокинетических характеристик используются графики зави-

симости концентрации лекарственных средств от времени. Фармакодинамика описывает, как лекарственное средство воздействует на организм. Фармакодинамика изучает эффект, который химиотерапия действительно оказывает на опухоль, что иллюстрируется графиками зависимости эффекта лекарственных средств от концентрации. В табл. 1.1 приведена сводка наиболее важных фармакокинетических и фармакодинамических показателей, характеризующих фармакологию ВБХ.

Таблица 1.1. Фармакокинетические и фармакодинамические показатели внутрибрюшинной химиотерапии

Фармакокинетические показатели	Фармакодинамические показатели
Доза	Температура
Объем	Размер остаточного опухолевого узла
Продолжительность	Плотность
Несущий раствор	Связывание
Давление	Давление в межклеточной жидкости
Сосудистые препараты	Заряд молекулы
Макромолекулярные носители	Васкуляризация

Фармакокинетика

Доза на основе расчета площади поверхности тела и на основе концентрации

Поскольку в мире есть множество центров периоперационной терапии рака, разработаны различные терапевтические режимы химиотерапевтических средств, концентраций и доз. Текущие режимы дозирования ВБХ можно разделить на режимы, основанные на площади поверхности тела (ППТ), и режимы на основе концентрации.

Большинство групп используют дозу препарата, основанную на расчетной ППТ ($\text{мг}/\text{м}^2$) по аналогии с режимами системной химиотерапии. В этих режимах ППТ используют как меру эффективной площади перитонеального контакта. Однако Rubin и соавт. продемонстрировали, что корреляция между фактической площадью перитонеальной поверхности и расчетной ППТ является неточной [23]. Кроме того, у женщин поверхность брюшины на 10% больше по сравнению с размером их тела, что, вероятно, влияет на абсорбцию. ВБХ на основе ППТ даст в результате разбавление фиксированной дозы (на основе ППТ) в различных объемах перфузата, что включает разные концентрации. Из формулы Дедрика нам известно, что движущей силой диффузии является перитонеальная концентрация, а не перитонеальная доза. Важность этого открытия обсуждалась Elias и соавт. в клиническом исследовании, в котором вводили 2, 4 и 6 л химиотерапевтического раствора с постоянной дозой [24]. ВБХ с более разбавленной концентрацией замедляла клиренс химиотерапии и приводила

к уменьшению системной токсичности [25]. Таким образом, благодаря диффузионной модели можно предположить, что менее концентрированная химиотерапия будет в меньшей степени проникать в раковые узлы и нормальные ткани. Для того чтобы повысить точность прогнозирования системной токсичности препарата, объем химиотерапевтического раствора также должен определяться на основе ППТ, что даст постоянство химиотерапевтической дозы и концентрации.

Некоторые группы используют дозиметрический режим, основанный на концентрации. Общий объем химиотерапевтических препаратов смешивается с большим объемом несущего раствора. Этот режим предлагает более предсказуемое воздействие на опухолевые узелки ВБХ за счет поддержания постоянной диффузионной силы и, следовательно, цитотоксичности. К сожалению, это также приводит к непредсказуемым химиотерапевтическим уровням в плазме крови и, следовательно, к непредсказуемой токсичности [11].

В настоящее время проводится рандомизированное исследование по оценке фармакологии и клинических осложнений в ходе обоих методов дозирования под названием «Периоперационная ВБХ на основе концентрации и ППТ после оптимального циторедуктивного хирургического вмешательства при лечении колоректального ПК: рандомизированное немаскированное клиническое исследование фазы II» (исследование SOVOX, NCT03028155).

Объем

Таргетные поражения или остаточные микроскопические злокачественные клетки могут присутствовать на поверхности брюшины где угодно, и в идеале во время НИРЕС химиотерапевтический раствор должен их достигать. Однако существуют сильные различия не только в составе тела пациентов, но и в методах введения НИРЕС (открытый или закрытый методы), а также в определении объема перфузата (выбранный произвольно, на основе ППТ, стандартные 2, 4 или 6 л). Как описано в предыдущем абзаце, введение в целях увеличения площади контакта различных объемов вплоть до заполнения брюшной полости не рекомендуется из-за риска передозировки или недостаточной дозировки, что приводит к непредсказуемой системной токсичности.

Продолжительность

После ВБ-введения препарата гибель опухолевых клеток во время инстиляции будет увеличиваться до тех пор, пока в определенный момент не достигнет своего максимального эффекта, после чего продление экспозиции препарата не принесет дальнейшего цитотоксического преимущества. Gardner и соавт. создали математическую модель кривых «доза–реакция» и их зависимости от времени экспозиции препарата [26]. Поскольку при уничтожении опухолевых клеток плато достигается за определенное время, следует соблюдать осторожность при определении наиболее благоприятного времени экспозиции ВБХ с учетом сопутствующей системной токсичности. Исходя из вышесказанного, продолжительность НИРЕС составляет от 30 до 120 мин в зависимости от применяемого препарата. Однако продолжительность ВБХ следует определять не произвольно, а на основе фармакологических данных.