

**ПРИМЕНЕНИЕ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ
МАЛОГО ТАЗА В КАЧЕСТВЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА.**

Ястребов И.П.¹, Суров Д.А.², Конякин И.И.¹, Демко А.Е.¹, Игнатенко Н.Н.¹, Есаян И.Л.³

1. *ГБУ СПб НИИ им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.*
2. *Военно-медицинская Академия им. С.М. Кирова, кафедра военно-морской хирургии, г. Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, д. 6.*
3. *Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14.*

Резюме.

За последние годы на территории Российской Федерации сохраняется неуклонный рост онкологических заболеваний органов малого таза. Часть пациентов данной категории имеют местнораспространённый характер опухоли, и, как следствие этого, выраженное снижение качества жизни. У большинства больных отмечается сильное уменьшение психологического и физического компонентов здоровья, в то время как интенсивный болевой синдром значительно ограничивает переносимость пациентами физических нагрузок, возможности самообслуживания, и снижение всех показателей социальной и физической активности. Изолированная химиогипертермическая перфузия малого таза является одним из возможных методов лечения позволяющих добиться выраженного улучшения качества жизни и её составляющих. В исследовании проведена оценка результатов 18 вмешательств. Результатами стало увеличение показателей качества жизни как психологического (МН – 35,3 балла) ($p < 0,05$), так и физического компонентов здоровья (РН – 29,4 балла) ($p < 0,05$). Полученные данные позволяют рекомендовать использование ИХГПТ для лечения больных местнораспространёнными формами онкологических заболеваний органов малого таза с выраженной коморбидностью, в качестве паллиативной терапии.

Ключевые слова: Изолированная химиогипертермическая перфузия малого таза, качество жизни, социальная активность, физическая активность.

**USE OF ISOLATED CHEMIOHYPERTHERMIC PELVIC PERFUSION AS
PALLIATIVE THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED TUMORS OF
THE PELVIC ORGANS.**

Yastrebov I.P.¹, Surov D.A.², Konyakin I.I.¹, Demko A.E.¹, Ignatenko N.N.¹

Yesayan I.L.³

1. Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine

2. S.M.Kirov Military Medical Academy

3. St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth", St. Petersburg, st. Vavilovskh, 14.

Summary.

In recent years, there has been a steady increase in pelvic cancer on the territory of the Russian Federation. Some patients in this category have a locally advanced tumor, and, as a consequence, a pronounced decrease in quality of life. Most patients experience a strong decrease in the psychological and physical components of health, while intense pain syndrome significantly limits patients' tolerance to physical activity, self-care capabilities, and a decrease in all indicators of social and physical activity. Isolated chemohyperthermic pelvic perfusion is one of the possible treatment methods that can achieve a significant improvement in the quality of life and its components. The study assessed the results of 18 interventions. The results were an increase in quality of life indicators of both psychological (MH – 35.3 points) ($p < 0.05$) and physical components of health (PH – 29.4 points) ($p < 0.05$). The data obtained allow us to recommend the use of ICHPT for the treatment of patients with locally advanced forms of pelvic cancer with severe comorbidity, as palliative therapy.

Key words: Isolated chemohyperthermic pelvic perfusion, quality of life, social activity, physical activity.

Introduction. In recent years, there has been a steady increase in cancer of the pelvic organs in the Russian Federation. A part of patients in this category have locally spread tumors and, as a consequence, a pronounced decrease in the quality of life (QOL). The majority of patients have a strong decrease in psychological and physical components of health, while the intense pain syndrome significantly limits the patient's tolerance of physical activity, self-care, and a decrease in all indicators of social and physical activity. Isolated chemohyperthermic pelvic perfusion (ICHPT) is one of the possible methods of treatment. The procedure allows in a short time to achieve significant results in treatment, expressed by improvement of quality of life and its components, reduction of pain syndrome, increase in social and physical activity (SA). ICHPT

can be used in patients with significant comorbidity, for whom further radical treatment is impossible due to their health status.

Target. To evaluate the dynamics of quality of life changes after application of closed ICHPT as palliative therapy in patients with locally advanced pelvic tumors as palliative therapy.

Materials and Methods. The results of 18 interventions in patients with locally advanced diseases of pelvic organs were evaluated. The median age of the patients was 56 years. The severity of pain syndrome and quality of life values were evaluated according to the results of SF-36 and BPI questionnaires. Data processing and statistical analysis were performed using Microsoft Excel 2013 programs.

Results. The mean values before treatment were: pain severity index (PSI) was 7.33 points, pain interference index (PII) was 7.73 points. After performing IHPT, there was a marked improvement in all quality of life indicators, both psychological (MH - 28.7 points) and physical components of health (PH 24.2 points). The pain severity index (PSI) was 2.93 points ($p < 0.05$); the pain interference index (PII) was 2.57 points ($p < 0.05$). Increased quality of life indicators of both psychological (MH - 35.3 points) ($p < 0.05$) and physical components of health (PH - 29.4 points) ($p < 0.05$).

Conclusion. After performing isolated chemo-hyperthermic pelvic perfusion in patients with locally advanced and recurrent pelvic tumors, an increase in all quality of life indicators, such as psychological (MH - from 28.7 to 35.3 points) and physical health components (PH - from 24.2 to 29.4 points) was observed. Especially pronounced effect was manifested, first of all, in the reduction of pain syndrome, up to its complete elimination. This clinical effect was noted by 4 patients (20%). In addition, the need for narcotic analgesics significantly decreased from 46.7% to 6.7%. The pain severity index (PSI) decreased from 7.33 to 2.93 points; pain interference index (PII) decreased from 7.73 to 2.57 points. Summarizing the results of the study it should be noted that the obtained results of objective assessment of the dynamics of the pain syndrome convincingly demonstrated a pronounced palliative effect of closed isolated chemo-hyperthermic pelvic perfusion in the treatment of patients with locally spread malignant tumors of the pelvic organs.

Введение.

В настоящее время на территории Российской Федерации сохраняется устойчивый рост заболеваемости онкологическими патологиями органов малого таза. В структуре общей онкологической заболеваемости новообразования данной локализации составляют около 25,0%, причём местнораспространённый характер течения заболевания диагностируется у 20-40% больных при первичной постановке диагноза.

Золотым стандартом оказания онкологической помощи пациентам со злокачественными новообразованиями органов малого таза является проведение комплексного лечения, включающее в себя неoadъювантную химио- и/или химиолучевую терапию и хирургическое лечение. Хирургическое лечение данной категории больных в связи с высокой послеоперационной летальностью и определенными трудностями реабилитации оперированных больных выполняется не более чем в половине случаев. Большой проблемой данной категории пациентов является выраженное ухудшение всех аспектов качества жизни, выраженная потребность в применении наркотических анальгетиков и истекающих из этого осложнений, таких как: увеличение нагрузки на амбулаторную систему, передозировки наркотическими препаратами, увеличение стоимости лечения, снижение возможности самообслуживания пациентов.

Одной из методик локорегионарного лечения открывающих новые перспективы в лечение данной группы больных является ИХГПТ. Процедура позволяет создать высокую концентрацию химиопрепаратов в сосудах малого таза, создавая замкнутый контур для перфузирующего раствора, тем самым увеличивая эффект от химиотерапевтических препаратов.

Цель.

Оценить динамику изменения качества жизни после применения закрытой ИХГПТ в качестве паллиативной терапии у больных с местнораспространенными опухолями органов малого таза в качестве паллиативной терапии.

Материалы и методы.

Закрытую изолированную химиогипертермическую перфузию таза выполнили 15 пациентам (12 женщин, 3 мужчин) в возрасте от 38 до 75 лет (средний возраст $55,1 \pm 10,2$ лет) с местнораспространёнными злокачественными опухолями органов малого таза или их рецидивами. Индекс Карновского, отражающий общее состояние больных, был не ниже 51%, оценка по шкале ECOG – не выше 3 баллов. Выполнено 18 процедур закрытой изолированной перфузии таза (у трёх больных повторно).

С целью оценки общего состояния больных (Performance status) применяли индекс Карновского и шкалу ECOG-ВОЗ. Обе шкалы позволяют выделить пациентов с высоким

риском послеоперационных осложнений и оценить эффективность проводимой предоперационной подготовки и эффект лечения в целом.

Исследование качества жизни больных проводили для оценки эффективности лечения по показателям их физического, социального, эмоционального и психического функционирования. Оценку качества жизни проводили методом индивидуального анкетирования с помощью опросников SF-36 (Short Form-36 Health Status Survey) и BPI (BRIEF PAIN INVENTORY).

Показатели каждой группы оценивали по балльной системе и варьировали от 0 до 100. Пять шкал (Pf, Rp, Bp, Sf, Re) определяют состояние здоровья как отсутствие ограничений в осуществлении деятельности. Для них результат 100 баллов означало полное здоровье. Три шкалы (Gh, Vt, Mh) — являются биполярными и для них максимальный показатель качества жизни при отсутствии отклонений и нарушений достигает значения 50.

Шкалы группируются в два суммарных показателя: РН - (Physical Health) физический компонент здоровья; МН - (Mental Health) психологический компонент здоровья. Расчёт значений шкал проводили с помощью компьютерной программы по алгоритму

Краткий опросник для оценки боли (BPI) представляет собой валидный, клинически эффективный инструмент и создан для оценки интенсивности боли, а также её влияния на основные параметры качества жизни онкологических больных. Опросник имеет четыре цифровых оценочных шкалы от 0 до 10, где «0»

– полное отсутствие боли, а «10» – наиболее выраженная боль. Слабая боль, или незначительное влияние на качество жизни, оценивается от 1 до 4 баллов; умеренная боль – от 5 до 6 баллов и 7 – 10 баллов – интенсивная боль, значительно снижающая качество жизни. Для измерения степени воздействия боли на повседневную деятельность пациента в анкету включены такие пункты, как общая активность, способность ходить, работа, настроение, удовольствие от жизни, отношения с другими людьми, сон. Значения по шкалам группируются и формируют значение двух величин: 1) индекс тяжести боли PSI, представленный средним арифметическим суммы баллов четырёх шкал, характеризующих болевой синдром; 2) индекс интерференции РИ, представленный средним арифметическим семи шкал, описывающих уровень воздействия боли на ежедневную деятельность пациента. Среди вопросов к пациенту просили указать локализацию боли и анальгетик, который он использует для облегчения боли, а также оценить эффективность приёма анальгетиков в процентах. Опросники позволили провести оценку качества жизни перед операцией и после неё, в том числе оценить эффективность

лечения. Обработка данных и статистический анализ выполнялись с использованием программ Microsoft Excel 2013.

Результаты.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что до проведения ИХГПТ отмечалось снижение всех показателей качества жизни, как психологического (МН – 28,7 балла), так и физического компонентов здоровья (РН - 24,2 балла), особенно показателей ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием, а также показателей боли, жизнеспособности и общего здоровья. Итоги оценки качества жизни больных до и после ИХГПТ представлен на диаграмме.

До лечения индекс тяжести боли (PSI) составил 7,33 балла, индекс интерференции (воздействия) боли (pain interference index – РИ) составил 7,73 балла, что свидетельствует об интенсивном характере болей, существенно снижающих качество жизни. До проведения ИХГПТ эффективность анальгезии пациенты оценивали только на 36%, причём большинство с целью купирования болей применяли наркотические анальгетики.

Интенсивный болевой синдром значительно ограничивал переносимость пациентами физических нагрузок, возможности самообслуживания, и, как следствие, снижался показатель социальной активности. Больные постоянно чувствовали себя тяжёлой обузой для родственников и близких людей. Отсутствие перспектив лечения, чувства беспомощности и тревоги вызывали развитие у пациентов тяжёлой депрессии.

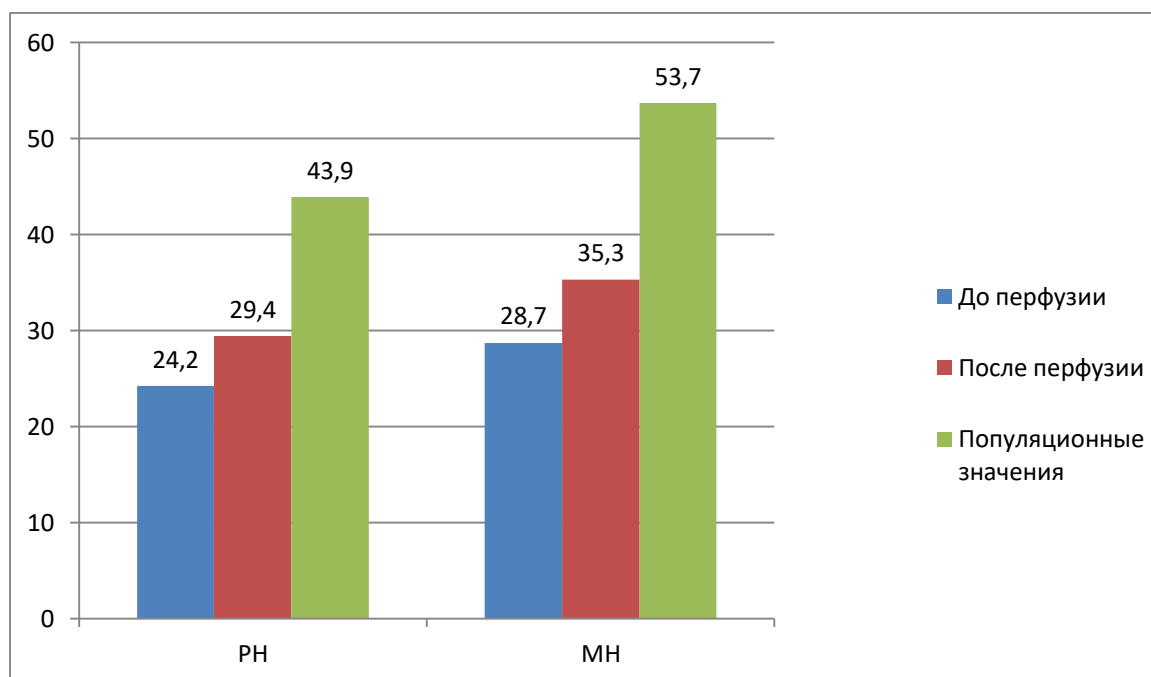


Рисунок 1 – Оценка качества жизни больных до и после выполнения ИХГПТ.

После ИХГПТ особенно выраженный эффект проявлялся, в первую очередь, в уменьшении болевого синдрома, вплоть до его полного купирования. Данный клинический эффект отметили 13 пациентов (86%). Кроме того, значительно снизилась потребность в наркотических анальгетиках с 46,7% до 6,7%.

Индекс тяжести боли (PSI) составил 2,93 балла ($p < 0,05$); индекс интерференции боли (PII) составил 2,57 балла ($p < 0,05$). Положительный эффект от лечения приводил к заметному увеличению физической активности, снижению тревоги и депрессии, что отразилось на показателях эмоционального функционирования и психического здоровья, а также увеличились показатели социального функционирования и здоровья.

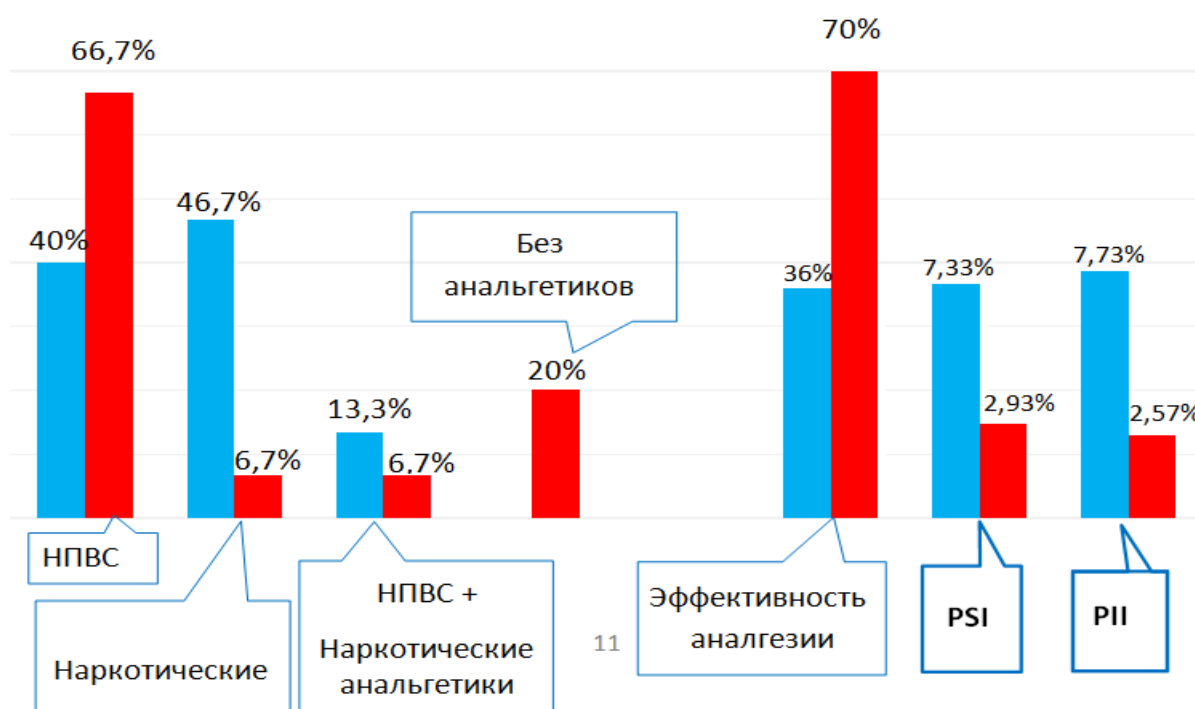


Рисунок 2 - Оценка интенсивности болевого синдрома до и после ИХГПТ (опросник BPI): PSI – (pain severity index) индекс тяжести боли; PII – (pain interference index) индекс интерференции (воздействия) боли.

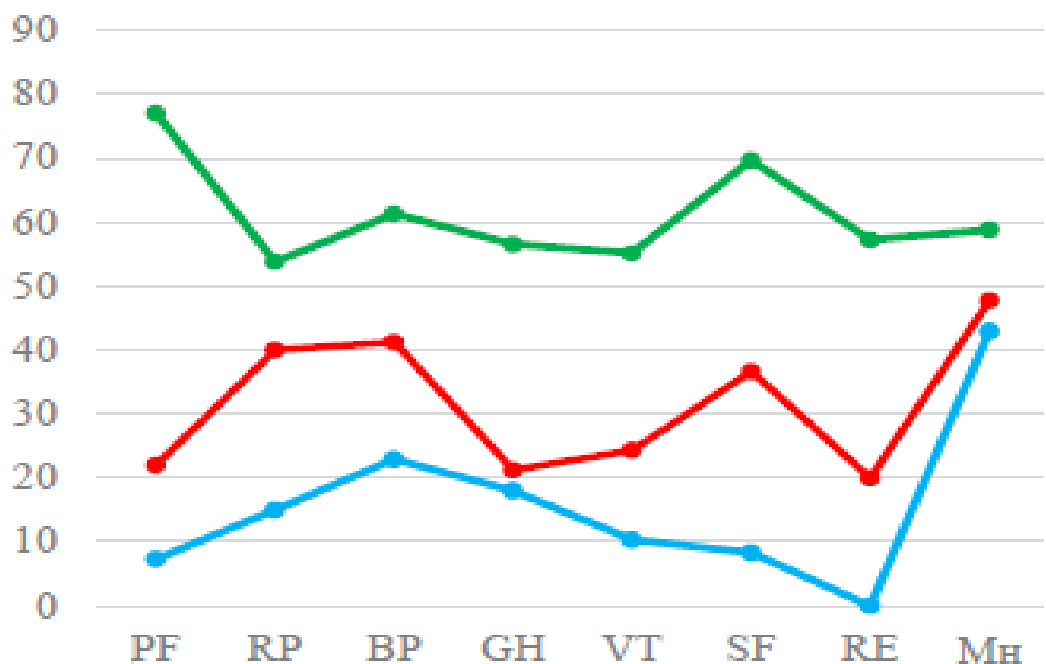


Рисунок 3 - Оценка качества жизни больных до и после проведения ИХГПТ. Популяционные значения До проведения ИХГПТ Через 30 суток после проведения ИХГПТ

Опросник SF – 36:

PF – (Physical Functioning) физическое функционирование;

RP – (Role-Physical Functioning) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием;

BP – (Bodily pain) интенсивность боли;

GH – (General Health) общее состояние здоровья; VT – (Vitality) жизненная активность;

SF – (Social Functioning) социальное функционирование;

RE – (Role Emotional) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием;

Mh – (Mental Health) психическое здоровье;

PH – (Physical health) физический компонент здоровья;

MH – (Mental Health) психологический компонент здоровья.

Таким образом, после выполнения изолированной химиогипертермической перфузии таза у пациентов с местнораспространёнными и рецидивными опухолями органов малого таза отмечается выраженное повышение всех показателей качества жизни как психологического (МН – 35,3 балла) ($p < 0,05$), так и физического компонентов здоровья (РН – 29,4 балла) ($p < 0,05$).

Отдельно стоит выделить несколько клинических случаев. У пациентки с ранее наложенной эпицистостомой, на 4-е сутки послеоперационного периода восстановилось естественное мочеиспускание. Ещё один клинический случай заслуживает внимания, у больной с ранее выполненной нефростомией произошло на 7-е сутки после ИХГПТ восстановилось самостоятельное мочеиспускание. У пациента, утратившего возможность самостоятельно передвигаться в связи с выраженным отёком левой нижней конечности, к 4-м суткам послеоперационного периода отмечалось значительное уменьшение отёка и болевого синдрома, позволившее пациенту самостоятельно ходить.

Обсуждение.

Проведенное исследование по количеству пациентов является пилотным. Учитывая итоговые данные, а именно обнаруженное улучшение качества жизни больных с местнораспространёнными формами онкологических заболеваний малого таза при использовании ИХГПТ, дают основание рассматривать её как один из вариантов лечения данной патологии.

Не смотря на количество клинических наблюдение ($n=15$), у нескольких пациентов ($n=2$) не было отмечено каких-либо положительных клинических эффектов после проведения ИХГПТ. По данным контрольной магнитно-резонансной томографии области таза, размеры опухолевого поражения значимо не изменились. Учитывая, что эти пациенты получали курсовую лучевую терапию, недостаточный клинический эффект закрытой ИХГПТ, вероятнее всего, был обусловлен явлениями постлучевого фиброза и ангиосклероза и, как следствие, низким уровнем перфузии тканей органов малого таза, что естественным образом подводит нас к формированию строго перечня показаний к проведению вмешательства.

На основе выполненного исследования можно сделать вывод, что динамическая оценка качества жизни у больных местнораспространёнными формами рака органов малого таза, должна быть обязательным элементом алгоритма обследования и лечения. Важным моментом является выбор лечебного метода для больных с далеко зашедшими, рецидивными и рефрактерными к другим вариантам терапии нозологиями. Поддержание высокого качества жизни при проведении низкотоксичной терапии, которой ИХГПТ является, может быть предпочтительнее тяжелых, жизнеугрожающих, осложнений при выполнении больших оперативных вмешательств у коморбидных пациентов.

Заключение.

После выполнения изолированной химиогипертермической перфузии таза у пациентов с местнораспространёнными и рецидивными опухолями органов малого таза отмечается повышение всех показателей качества жизни, таких как психологические (МН – с 28,7 до 35,3 балла) и физические компоненты здоровья (РН – с 24,2 до 29,4 балла). Особенно выраженный эффект проявлялся, в первую очередь, в уменьшении болевого синдрома, вплоть до его полного купирования. Данный клинический эффект отметили 4 пациента (20%). Кроме того, значительно снизилась потребность в наркотических анальгетиках с 46,7% до 6,7%. Индекс тяжести боли (PSI) уменьшился с 7,33 до 2,93 балла; индекс интерференции боли (PII) снизился с 7,73 до 2,57 балла. Подводя итог исследования необходимо отметить, что полученные результаты объективной оценки динамики болевого синдрома убедительно продемонстрировали выраженное паллиативное действие закрытой изолированной химиогипертермической перфузии таза при лечении пациентов с местнораспространёнными злокачественными опухолями органов малого таза.

Список литературы.

1. Васильев, С.В. Некоторые аспекты развития осложнений хирургического лечения у больных раком прямой кишки / С.В. Васильев, Д.Е. Попов // Вопр. онкол. – 2014. – Т. 60, № 6. – С. 664 – 672.
2. Внутриаартериальная химиотерапия при местнораспространённом раке прямой кишки / Г.В. Бондарь, А.В. Борота, А.Ю. Кияшко [и др.]. // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 189 – 194.
3. Возможности хирургического лечения местнораспространённой осложнённой опухоли малого таза в многопрофильном стационаре скорой помощи/ И.П. Ястребов, А.А. Кошевой, И.А. Хомчук [и др.]. // Вест. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 105 – 108.
4. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова – М, 2017. – 250 с.
5. Изолированная химиотерапевтическая перфузия в лечении местнораспространённых опухолей таза / Т.К. Харатишвили, Д.В. Мартынков, Б.Ю. Бохан 132 [и др.]. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2012. - №4. - С. 30 – 33.

6. Васильев, С.В. Некоторые аспекты развития осложнений хирургического лечения у больных раком прямой кишки / С.В. Васильев, Д.Е. Попов // Вопр. онкол. – 2014. – Т. 60, № 6. – С. 664 – 672.
7. Внутриаартериальная химиотерапия при местнораспространённом раке прямой кишки / Г.В. Бондарь, А.В. Борота, А.Ю. Кияшко [и др.]. // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 189 – 194.
8. Возможности хирургического лечения местнораспространённой осложнённой опухоли малого таза в многопрофильном стационаре скорой помощи/ И.П. Ястребов, А.А. Кошевой, И.А. Хомчук [и др.]. // Вест. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 105 – 108.
9. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова – М, 2017. – 250 с.
10. Изолированная химиотерапевтическая перфузия в лечении местнораспространённых опухолей таза / Т.К. Харатишвили, Д.В. Мартынков, Б.Ю. Бохан 132 [и др.]. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2012. - №4. - С. 30 – 33.
11. Fujimoto S. Clinical pilot study combining surgery with intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy to prevent the local recurrence of rectal cancer / S. Fujimoto, M. Takahashi, F. Endoh [et al.]. // Ann. Surg. – 1991. – Vol. 213, № 1. – P. 43 – 47.
12. 136. Guadagni S. Surgical versus percutaneous isolated pelvic perfusion (IPP) for advanced melanoma: comparison in terms of melphalan pharmacokinetic pelvic bioavailability. / S. Guadagni, G. Palumbo, G. Fiorentini, [et al.]. // BMC Res Notes. – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 411.
13. Hamana S. Super high-dose intraarterial cisplatin infusion under percutaneous pelvic perfusion with extracorporeal chemofiltration for advanced uterine cervical carcinoma. I. Analysis for pharmacokinetics, tumor response, and toxicity of platinum. / S. Hamana, S. Motoyama, S. Takeuchi, [et al.]. // Am. J. Clin. Oncol. – 2001. – № 24. – P. 241 – 246.
14. Kuhrt M.P. Retrospective review of pelvic malignancies undergoing total pelvic exenteration / M.P. Kuhrt, D. Aresse, R.J. Chokshi, [et al.]. // World J. Surg. Oncol. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 110 – 115.
15. Meyer F. Results of regional chemotherapy using the aortic stop-flow technique in advanced pancreatic carcinoma. / F. Meyer, T. Gebauer, R. Grote, [et al.].// Surg. Today. – 2006. – Vol. 36, № 2. – P. 155–161.

16. Murata S. Negative-balance isolated pelvic perfusion in patients with incurable symptomatic rectal cancer: results and drug dose correlation to adverse events. / S. Murata, S. Onozawa, C. Kim, [et al.]. // Acta Radiol. – 2014. – Vol. 55, №7. – P. 793–801
17. Takemoto M. The effect of various chemotherapeutic agents given with mild hyperthermia on different types of tumours / M. Takemoto, M. Kuroda, M. Urano, [et al.]. // Int J Hyperthermia. – 2003. – Vol. 19, № 2. – P. 193 – 203.
18. Wanebo H.J. Isolated chemotherapeutic perfusion of pelvis as neoadjuvant or palliative therapy for advanced cancer of the rectum. / H.J. Wanebo, M. DiSiena, G. Begossi, [et al.]. // Ann. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 1107–1116.
19. Wanebo H.J. Preoperative therapy for advanced pelvic malignancy by isolated pelvic perfusion with the balloon-occlusion technique / H.J. Wanebo, M.A. Chung, A.I. Levy, [et al.]. // Ann. Surg. Oncol. – 1996. – Vol. 3, № 3. – P. 295 – 303.