

Заявляемое изобретение относится к медицине, в частности к онкологии и хирургии.

Известны способы лечения злокачественных опухолей брюшной полости, при которых проводится резекция или удаление пораженного раком органа. Затем в послеоперационном периоде (на 8-9 сутки после операции) осуществляют внутрибрюшинное введение растворов цитостатиков через микроирригаторы [Щепотин И. Б. Способ лечения злокачественных опухолей брюшной полости. Авт. св. СССР № 1727237, 1991. Sugarbaker P.H., Graves T., DeBrulgn E.A., Cunliffe W.J., Mullins R.E., Hull W.E., OHff L, Schlag P. Early postoperative Intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological study. Cancer Res. - 1990. - vol. 50, № 18. - P. 5790-5794].

Недостатками этих способов являются:

- 1) относительно позднее начало химиотерапии после операции, что может приводить к имплантации опухолевых клеток в брюшной полости, количество которых после операции резко возрастает;
- 2) цитостатики, вводимые в виде растворов кратковременно воздействуют на опухолевые клетки, так как водные растворы цитостатиков не могут длительно задерживаться в брюшной полости, которая при нормальном течении послеоперационного периода быстро всасывает жидкости;
- 3) при больших концентрациях цитостатиков в растворах, которые необходимо вводить внутрибрюшинно, возникают явления химического раздражения, ожога, затем его осумкование, что существенно снижает эффективность лечения.

В качестве прототипа выбран способ лечения злокачественных опухолей брюшной полости, включающий оперативное лечение и интраоперационную гипертермическую перфузию растворами цитостатиков [Fugimoto S., Shrestha R.D., Kobayashi K., Koike S., Kokubun M., Kinchi S., Takahashi M., Konno C., Okul K. Combined treatment with surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IHP) for far-advanced gastrointestinal cancer with peritoneal seeding. Acta Med. Austr. - 1989. - Vol. 16, № 3-4. - P. 76-80].

Недостатками прототипа являются:

- 1) значительное (на 2-3 часа) удлинение времени выполнения операции;
- 2) большая длительность (6-7 суток) проведения послеоперационной химиотерапии, что является отрицательным моментом, так как не полностью устранялось иммунодепрессивное влияние цитостатиков, что иногда вызывало прекращение лечения.

В качестве прототипа выбран способ лечения злокачественных опухолей брюшной полости, включающий оперативное лечение и интраоперационную химиотерапию с помощью иммобилизованного цитостатика на твердом сорбенте - древесном угле [Takahashi T., Hagiwara A., Sawai K., Rondo S., Yamaguchi T. Intensive intraoperative local chemotherapy for lymph node and peritoneal metastases in gastric cancer. Oncologie. - 1991. - Vol. 14, №2. - P. 152-154, 156-157].

Недостатками прототипа являются:

- 1) использование в качестве сорбента частиц древесного угля, которые являются крупнодисперсными (до 120 мкм), что может вызывать воспалительные реакции со стороны брюшины и приводить к осумкованию препарата, образованию "гранул инородного тела";
- 2) недостаточная биоинертность, так как частицы древесного угля являются раздражающим фактором.

Задачей изобретения являлось устранить явления осумкования, возможности возникновения химического раздражения и воспалительных реакций как под влиянием цитостатиков, так и сорбента, а также предотвратить иммунодепрессивное влияние цитостатиков на иммунитет. Для решения поставленной задачи лечение опухолей брюшной полости осуществляют путем внесения изменения в доставку цитостатиков в брюшную полость, существенного сокращения времени их доставки, а также изменение типа сорбента, в известные стадии лечения, включающие оперативное лечение и интраоперационную внутрибрюшинную химиотерапию, которая проводится цитостатиком на твердом сорбенте - полиметилсилоксане, а именно в брюшную полость вносят 2,5-3,0 иммобилизованного фторурацила и 40-80 мг иммобилизованного адриабластина, при этом интраоперационную обработку могут осуществлять вручную в течение 5-10 минут.

Согласно предлагаемому изобретению:

- 1) доставку иммобилизованного цитостатика в брюшную полость осуществляют непосредственно после завершения операции, до наложения швов на рану, в отличие от И.Б. Щепотина (1991), который начинал внутрибрюшинную химиотерапию только на 8-9 сутки после операции, после заживления послеоперационной раны;
- 2) внесение иммобилизованного цитостатика интраоперационно в брюшную полость позволяло начинать химиотерапию сразу с момента наложения швов на рану и, в отличие от способа И.Б. Щепотина (1991), к моменту снятия швов химиотерапия была уже проведена, в то время как он только ее начинал, что удлиняло время пребывания больного в стационаре на 2-3 недели;
- 3) применение иммобилизованных цитостатиков интраоперационно не удлиняло продолжительности операции в отличие от способа Fugimoto S. и др. (1989), которым для проведения интраоперационной гипертермической перфузии растворами цитостатиков требовалось 1,5-3 часа дополнительно;
- 4) в отличие от способа Takahashi T. и др., использовавших суспензию иммобилизованного цитостатика на частицах древесного угля, который в связи с его крупнодисперсностью и низкой биоинертностью может вызывать воспалительную реакцию, что отсутствует в заявляемом способе, так как дисперсность частиц поли-метилсилоксана составляет до 20 мкм, а древесного угля - до 120 мкм. Биоинертность полиметилсилоксана несопоставимо выше, чем древесного угля, сам полиметилсилоксан обладает противовоспалительными и сорбционно-детоксицирующими свойствами, которые отсутствуют у древесного угля;
- 5) в отличие от способа И.Б. Щепотина (1991), который вводил внутрибрюшинно растворы цитостатика, что приводило к их осумкованию и снижало эффективность лечения, в заявляемом способе применяли порошкообразную форму иммобилизованного цитостатика, что позволяло вручную равномерно распределить его по брюшной полости в течение известного времени, избегая осумкования.

Таким образом, заявляемое изобретение позволяет более эффективно и с меньшими затратами времени, с меньшим количеством осложнений проводить лечение злокачественных опухолей брюшной полости.

Способ осуществляют следующим образом.

После завершения операции иммобилизованными цитостатиками в порошкообразной форме мануально в течение 5-10 минут обрабатывали брюшную полость с учетом особенностей микродиссеминации опухолевых клеток при раке желудка:

- ложе удаленной опухоли;
- левое поддиафрагмальное пространство;
- подпеченочное пространство;
- боковые каналы брюшины;
- полость малого таза;
- зоны, где выполнялась лимфаденэктомия (при расширенной операции);
- места резекции органов (при комбинированной операции);
- брюшина тонкого и толстого кишечника.

Особенностью интраоперационного применения иммобилизованных химиопрепаратов являлось их равномерное распределение по брюшной полости, без создания массивных скоплений ксерогеля цитостатика в одной анатомической области.

В зависимости от веса больного определены оптимальные суммарные дозы цитостатиков при однократном введении интраоперационно: в брюшную полость возможно вносить 2,5-3 г иммобилизованного фторурацила и 40-80 мг иммобилизованного адриабластина.

Способ осуществлен у 100 больных раком желудка III-IV A-B стадий (исследуемая группа). Контрольную группу составили 100 больных раком желудка III-IV A-B стадий, подвергшихся только традиционному хирургическому лечению. Все больные получали идентичную терапию.

Пример 1. Больная Р., 66 лет, поступила в отделение опухолей брюшной полости с диагнозом: рак желудка. На операции обнаружена опухоль антрального отдела желудка 6х7 см, смешанного типа роста, с распадом, прорастающая все слои стенки органа, стенозирует выходной отдел желудка, метастазы рака во всех лимфатических коллекторах, по ходу печеночной артерии, вросший метастаз до 3,5 см в диаметре вблизи селезеночного угла ободочной кишки, опухоль врастает в мезоколон и сосуды мезоколон.

Больной выполнена комбинированная субтотальная резекция желудка с иссечением мезоколон (пересечена а. colica media) и метастазов из селезеночного угла ободочной кишки. Интраоперационно внутрибрюшинно внесено мануально в течение 10 минут на ложе опухоли, подпеченочно, в левое поддиафрагмальное пространство, в боковые каналы брюшины и в полость малого таза 2,5 г иммобилизованного фторурацила.

Патогистологическое заключение: низкодифференцированный железистый рак желудка, инфильтрирует все слои стенки органа, врастает в сальник. Во всех лимфоузлах метастазы рака, в отдельно присланных - метастазы рака. Клинический диагноз, рак желудка стадии IV Б, по международной классификации (TNM) - T3N3M1P4.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 11-е сутки после операции. Больная в удовлетворительном состоянии выписана по месту жительства на 14-е сутки после операции. Больная наблюдалась в течение 5 лет после операции, чувствует себя удовлетворительно, данных за рецидив и метастазы рака не обнаружено.

Пример 2. Больной Е., 51 год, поступил в отделение опухолей органов брюшной полости с диагнозом: рак желудка. На операции обнаружена опухоль в теле желудка, на малой кривизне, инфильтративно-язвенного типа роста 7х10 см, прорастает все слои стенки органа, врастает в левую долю печени и головку поджелудочной железы, опухолевый конгломерат переходит на начальный отдел двенадцатиперстной кишки.

Произведена паллиативная комбинированная гастрэктомия с резекцией левой доли печени, плоскостной резекцией головки поджелудочной железы. Интраоперационно внутрибрюшинно внесено мануально порошкообразного иммобилизованного фторурацила 2,5 г и иммобилизованного адриабластина 40 мг.

Патогистологическое заключение: пер-стневидноклеточный рак желудка, инфильтрирует все слои стенки органа, врастает в малый сальник, печень, гиперплазия лимфоузлов малого и большого сальника. Клинический диагноз: рак желудка стадии IVA, по международной классификации (TNM) - T4N0M0P4.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 10-е сутки после операции, на 12-е сутки больной выписан по месту жительства. Больной наблюдался в течение 6 лет после операции, чувствует себя удовлетворительно, данных за рецидив и метастазы рака не обнаружено.

Пример 3. Больная К., 38 лет, поступила в отделение опухолей брюшной полости с диагнозом: рак желудка. После лапаротомии при ревизии обнаружена опухоль на передней стенке антрального отдела желудка, 6х7 см, инфильтративно-язвенного типа роста с перфорацией и связана со щелевидной полостью 10х8 см, к которой прилегает левая доля печени, увеличены ретропилорические лимфоузлы до 1-2 см в диаметре.

Произведена паллиативная комбинированная субтотальная резекция желудка с резекцией левой доли печени, диафрагмы и передней брюшной стенки. Интраоперационно внутрибрюшинно произведена мануальная обработка порошкообразным иммобилизованным фторурацилом в дозе 3г и иммобилизованным адриабластином в дозе 40 мг печени, левого поддиафрагмального пространства, поджелудочной железы, боковых каналов брюшины, кишечника, малого таза.

Патогистологическое заключение: недифференцированный железистый рак желудка, инфильтрирует все слои стенки органа, врастает в край печени, метастазы рака в лимфоузлах малого и большого сальников. Клинический диагноз: рак желудка стадии IV5, по международной классификации (TNM) - T4N2M0P4.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 12-е сутки после операции. Больная наблюдалась в течение 4 лет после операции, чувствует себя удовлетворительно, данных за

рецидив и метастазы рака не обнаружено.

Применение интраоперационно внутрибрюшинно иммобилизованных цитостатиков сопровождалось изменениями в регуляторных субпопуляциях Т-лимфоцитов (табл. 1). Так, после применения препаратов выявлено достоверное снижение относительного содержания CD8+ лимфоцитов (супрессоров), особенно выраженное на 10-15 сутки после операции. Такое снижение регистрировалось также и до операции, однако оно было менее выраженным. На 5-7 сутки после операции отмечали достоверное снижение процентного содержания CD16+ лимфоцитов (естественных киллеров), но на 10-15 сутки их количество нормализовалось. Таким образом, применение заявляемого способа вызывало сдвиг баланса регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону усиления хелперного звена на фоне снижения количества Т-супрессоров. Кратковременное снижение содержания натуральных киллеров не носило пролонгированного характера, поскольку оно быстро восстанавливалось до нормы.

Как известно, при проведении традиционной системной химиотерапии в иммунной системе происходят изменения противоположного характера в связи с иммунодепрессивным влиянием цитостатиков. Осуществление заявляемого изобретения показывает, что достигается снижение иммунодепрессии, что в свою очередь, указывает на отсутствие системного токсического влияния цитостатиков. Наиболее уязвимой оказалась субпопуляция естественных киллеров (CD 16+ лимфоцитов) и супрессоров/цитотоксиков (CD8+ лимфоцитов) (табл. 1). Однако достоверно низкое содержание последних в послеоперационном периоде может расцениваться как свидетельство преобладания хелперных механизмов иммунорегуляции над супрессорными. Для больных раком желудка такое состояние иммунной системы в послеоперационном периоде является более благоприятным, так как происходит активация иммунной системы и/или компенсация характерной для онкобольных иммунодепрессии. Особенно важным представляется факт отсутствия иммунодепрессии, индуцированной цитостатиками.

Непосредственные результаты свидетельствуют, что больные хорошо переносили интраоперационную внутрибрюшинную химиотерапию. Осложнений, связанных с применением иммобилизованных цитостатиков, таких как несостоятельность анастомозов, перитонит, панкреонекроз не отмечено. Количество осложнений сократилось в 2 раза.

Ближайшие результаты свидетельствуют об увеличении 12-месячной выживаемости в исследуемой группе до  $90,2 \pm 9,4\%$  по сравнению с теми, кто не подвергался лечению иммобилизованными препаратами  $-66,3 \pm 6,8\%$  (табл. 2).

Таким образом, реализация изобретения сопровождалась нормализацией основных показателей иммунной системы и усилением хелперного звена иммунорегуляции, не вызывая неблагоприятного воздействия на иммунитет больных раком желудка. Кроме того, высокая эффективность изобретения подтверждается отдаленными результатами лечения больных раком желудка, что выражалось достоверным увеличением 2- и 3-летней выживаемости примерно в 2 раза (табл. 2).

**Таблица 1**

**Состояние иммунной системы у больных раком желудка**

Фенотип клеток	Этапы обследования			Здоровые доноры
	до операции	5-7 сутки после операции	10-15 сутки после операции	
(CD3+), %	$65,72 \pm 8,18$	$67,01 \pm 7,93$	$62,34 \pm 9,79$	$71,32 \pm 4,86$
(CD19+), %	$15,73 \pm 3,14$	$9,78 \pm 5,21$	$7,97 \pm 5,48$	$13,52 \pm 3,29$
(CD4+), %	$47,65 \pm 9,31$	$53,00 \pm 7,69$	$42,13 \pm 10,04$	$41,86 \pm 4,09$
(CD8+), %	$22,87 \pm 4,82^*$	$20,21 \pm 5,29^*$	$14,84 \pm 7,49^*$	$33,41 \pm 4,53$
(CD16+), %	$10,12 \pm 6,14$	$6,02 \pm 4,17^*$	$10,02 \pm 6,82$	$13,93 \pm 2,34$
(CD25+), %	$21,39 \pm 8,28$	$12,95 \pm 7,23$	$17,41 \pm 9,94$	$23,97 \pm 4,86$
% фагоцити- рующих нейтрофилов	$73,31 \pm 9,99$	$80,88 \pm 8,72$	$78,13 \pm 10,03$	$94,32 \pm 7,31$

\* Достоверность различий по сравнению с группой здоровых доноров  $p < 0,05$ .

Т а б л и ц а 2

## Анализ выживаемости больных раком желудка

Срок наблюдения	Исследуемая группа	Контрольная группа	Достоверность разницы
6 мес	$(96,0 \pm 9,4)\%$	$(92,7 \pm 8,4)\%$	$p < 0,05$ $p < 0,05$ $p < 0,02$ $p < 0,01$
9 мес	$(93,4 \pm 10,1)\%$	$(82,4 \pm 7,8)\%$	
12 мес	$(90,2 \pm 9,4)\%$	$(66,3 \pm 6,8)\%$	
18 мес	$(84,4 \pm 8,8)\%$	$(47,2 \pm 7,2)\%$	
24 мес	$(58,2 \pm 6,6)\%$	$(27,4 \pm 5,4)\%$	
36 мес	$(38,8 \pm 4,4)\%$	$(13,3 \pm 2,7)\%$	