

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-78-83
УДК: 616.381-006.66-036.65-08-059

Для цитирования: Абдуллаев А.Г., Давыдов М.М., Козлов Н.А. Проблема выбора тактики лечения при продолженном росте псевдомиксомы брюшины. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(3): 78–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-78-83.

For citation: Abdullaev A.G., Davydov M.M., Kozlov N.A. Challenges in choice of the treatment strategy for patients with recurrent pseudomyxoma peritonei. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(3): 78–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-78-83.

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПРОДОЛЖЕННОМ РОСТЕ ПСЕВДОМИКСОМЫ БРЮШИНЫ

А.Г. Абдуллаев, М.М. Давыдов, Н.А. Козлов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 23. E-mail: amirido@mail.ru

Аннотация

Псевдомиксома брюшины является разновидностью канцероматоза брюшины с выраженным слизистым образованием и высокой частотой рецидивирования, осложняющегося нередким развитием кишечной непроходимости. Исследования последних 10–15 лет демонстрируют повышение выживаемости больных с рецидивной псевдомиксомой при использовании комбинированного подхода: циторедуктивная операция в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией. Тем не менее частота рецидивов псевдомиксомы брюшины может достигать 80–90 % в сроки до 2 лет, даже после оптимальной циторедукции. **Цель исследования** – анализ выживаемости и результатов комбинированного лечения (циторедуктивная операция и внутрибрюшинная гипертермическая химиоперфузия) пациентов с рецидивом псевдомиксомы брюшины, ранее перенесших циторедуктивную операцию. **Материал и методы.** В исследование были включены 43 пациента, ранее перенесшие этапные циторедуктивные операции по поводу псевдомиксомы брюшины в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. **Результаты.** Повторные операции были выполнены у 11 из 43 пациентов с псевдомиксомой брюшины после ранее проведенных циторедуктивных операций. Повторная интраперитонеальная химиоперфузия с гипертермией проведена у 6 больных. У 7 из 11 повторно оперированных пациентов индекс полноты циторедукции исходно составлял CC-0, рецидив болезни выявлен в сроки от 22 до 47 мес; CC-1 наблюдался у двоих, рецидив был отмечен через 12 и 15 мес. Добиться оптимального уровня циторедукции (CC0-1) при повторных операциях удалось у 7 из 11 пациентов. В последующем максимальный срок наблюдения за пациентами составил 44 мес. Рецидив отмечен у 9 пациентов, при этом у большинства определялось удовлетворительное качество жизни. У 2 пациентов появились признаки частичной кишечной непроходимости. Ни один из больных в течение срока наблюдения не умер. У 2 больных с оптимальным (CC-0) уровнем циторедукции через 9 и 15 мес после повторной операции признаков прогрессирования нет. Однолетняя безрецидивная выживаемость составила 51 %. **Заключение.** Выполнение повторных хирургических вмешательств при рецидиве псевдомиксомы представляет достаточно сложную задачу в связи с трудностями обеспечения оптимальной циторедукции. Основным условием повторного хирургического вмешательства следует считать исходный оптимальный уровень циторедукции. Кроме того, условным критерием благоприятного прогноза считаем время до прогрессирования.

Ключевые слова: псевдомиксома брюшины, циторедукция, рецидив, интраперитонеальная химиоперфузия, выживаемость, рецидив, кишечная непроходимость.

CHALLENGES IN CHOICE OF THE TREATMENT STRATEGY FOR PATIENTS WITH RECURRENT PSEUDOMYXOMA PERITONEI

A.G. Abdullaev, M.M. Davydov, N.A. Kozlov

N.N. Blokhin NMRC of Oncology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia
23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: amirido@mail.ru

Abstract

Pseudomyxoma peritonei is a rare type of peritoneal carcinomatosis accompanied by accumulation of mucus and high recurrence rate and in some cases complicated with intestinal obstruction. In the last 10–15 years, there has been observed a significant improvement in overall survival of patients with recurrent pseudomyxoma, who underwent cytoreductive surgery in combination with intraperitoneal chemotherapy. However, the frequency of recurrences of peritoneal pseudomyxoma after optimal cytoreduction can reach 80–90 % in the first 2 years. **The purpose of the study** was to analyze the results of combined therapy (cytoreductive surgery and hypothermic intraperitoneal chemoperfusion) in patients with recurrent pseudomyxoma peritonei, who previously underwent cytoreductive surgery. **Material and Methods.** The study included 43 patients previously undergoing cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei in the Thoracic Oncology Department of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. **Results.** Re-operations were performed in 11 of the 43 patients with recurrent pseudomyxoma peritonei after previously performed cytoreductive surgery. Repeated intraperitoneal chemoperfusion with hyperthermia was performed in 6 patients. Of the 11 re-operated patients, 7 had a complete cytoreduction (CC-0), recurrence was detected within 22 to 47 months; 2 patients had CC-1 and recurrence was observed within 12 and 15 months. Optimal cytoreduction (CC0-1) was achieved in 7 of the 11 patients. The maximum follow-up period was 44 months. Recurrence was noted in 9 patients, while the majority of patients had a satisfactory quality of life. Two patients showed signs of partial intestinal obstruction. None of the patients died during the follow-up period. In two patients with optimal (CC-0) cytoreduction, there were no signs of disease progression 9 and 15 months after re-surgery. One-year disease-free survival rate was 51 %. **Conclusion.** Repeated surgeries for recurrent pseudomyxoma present a great challenge for surgeons due to the difficulty in achieving optimal cytoreduction. Optimal cytoreduction in initial surgery should be considered as the main condition for repeated surgery. Moreover, additional criterion for a favorable prognosis is the time to progression of disease.

Key words: pseudomyxoma peritonei, cytoreduction, recurrence, intraperitoneal chemoperfusion, survival, relapse, intestinal obstruction.

Введение

Псевдомиксома брюшины – разновидность канцероматоза брюшины, сопровождающаяся выраженным слизееобразованием и всегда являющаяся прямым следствием распространения в просвет брюшной полости муцин-продуцирующей злокачественной опухоли. Степень дифференцировки и, соответственно, степень злокачественности псевдомиксомы могут быть различными и определяются аналогичным показателем в первичном очаге. Традиционно лечение пациентов с псевдомиксомой заключалось в множественных повторных хирургических вмешательствах, направленных на облегчение страданий больного, однако болезнь почти всегда прогрессирует, часто с развитием кишечной непроходимости.

В 1994 г. D.E. Cough сообщил о 31 % 10-летней выживаемости в группе из 56 пациентов с псевдомиксомой брюшины, которым проводились периодические вмешательства с целью уменьшения объема опухоли и выборочно интраперитонеальная лучевая терапия либо химиотерапия [1]. В 2005 г. T.J. Miner et al. сообщили о 21 % 10-летней вы-

живаемости в группе из 97 пациентов с псевдомиксомой брюшины, которым также проводились периодические циторедуктивные хирургические вмешательства в сочетании с системной химиотерапией и/или с интермиттирующим интраперитонеальным введением 5-фторурацила [2].

В последующем появилось множество работ по изучению эффективности комбинации циторедуктивных операций с интраперитонеальной химиотерапией в условиях гипертермии [3, 4]. Анализ представленных исследований продемонстрировал лучшие показатели выживаемости при комбинированном подходе: циторедуктивная операция в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией, но при условии оптимального удаления опухоли (табл. 1), при этом основными факторами прогноза являются гистологический тип опухоли, степень интраперитонеальной диссеминации (PCI), полнота циторедукции (CCR), использование внутрибрюшной химиотерапии [5–8].

Однако, по мнению ряда авторов, частота рецидивов псевдомиксомы брюшины достигает 80–90 % в сроки до 2 лет даже после оптимальной

циторедуктивной операции [9–11]. В то же время проблема рецидива псевдомиксомы после выполнения циторедуктивных операций различного объема недостаточно хорошо освещена в мировой литературе, также это касается исследований, где проводилась операция «перитонэктомия», предложенная Sugarbaker et al. [12] в сочетании с интраперитонеальной гипертермической химиоперфузией.

Цель исследования – анализ выживаемости и результатов комбинированного лечения (циторедуктивная операция и внутрибрюшинная гипертермическая химиоперфузия) пациентов с рецидивом псевдомиксомы брюшины, ранее перенесших циторедуктивную операцию.

Материал и методы

В исследование были включены 43 пациента, ранее перенесшие этапные циторедуктивные операции по поводу псевдомиксомы брюшины в

торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Результаты

Мы считаем данную группу пациентов достаточно сложной в силу ряда причин: выполнение оптимальной циторедуктивной операции в виде «перитонэктомии» или этапной циторедуктивной операции сопровождается высоким уровнем хирургической агрессии пособия; в анамнезе у пациентов часто уже имеется ряд хирургических вмешательств, которые выполнялись при ошибочном диагнозе или в неспециализированных клиниках; уровень функционального статуса больного существенно снижен к моменту лечения по поводу рецидива опухоли. Дополнительным основанием для выбора повторной операции служит факт высокой дифференцировки опухоли, низкая клеточность псевдомиксомы что, как следствие, определяет относительную химиорезистентность.

Таблица 1

Результаты лечения больных псевдомиксомой брюшины

Авторы	Число больных	Методы лечения	Выживаемость
Glehen M., Sugarbaker P., 2004	174	EPIC + CRS – 76 IPCH + CRS – 61	Медиана – 20,5 мес, 3-летняя – 34 %, 5-летняя – 15 %
Gough et al. (Mayo Clinic), 1995	56	CRS CCR0 – 33 %	5-летняя – 53 %, рецидив – 97 %
Miner et al. (Memorial SK), 2005	97	CRS – 67 CRS + IPCH – 30 CCR0 – 53 %	10-летняя – 21 %, рецидив – 88 %
Elias D., 2009	301	CRS + HIPEC – 255 CCR0 – 73 %	5-летняя – 75 %, 10-летняя – 55 %
Chua et al., 2012	2298	CRS + HIPEC + EPIC – 668 CRS + HIPEC – 1382 CRS + EPIC – 44 CRS – 203 CCR0 – 1–80 %	10-летняя 63 %, 15-летняя 59 %
Wang et al., 2014	39	CRS + HIPEC – 7 CRS + PIC – 22 CRS – 10	Медиана – 37 мес, 5-летняя – 89 %, 10-летняя – 35 %

Примечание: CCR – completeness of cytoreduction; EPIC – early postoperative intraperitoneal chemotherapy; HIPEC – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; IPCH – intraperitoneal chemotherapy; CRS – cytoreduction surgeon; PIC – perioperative intraperitoneal chemotherapy.

Таблица 2

Объемы операций при повторных вмешательствах в исследуемой группе больных псевдомиксомой брюшины

Название операции	Число пациентов	Полнота циторедукции (CC0-3)
Гемиколэктомия справа, резекция тонкой кишки, удаление опухоли + ГИХ	1	CC2
Гемиколэктомия справа, холецистэктомия	1	CC1
Удаление опухолевых отсеков, частичная перитонэктомия (+ ГИХ у 3 пациентов)	6	3CC0 1CC1 2CC2
Удаление опухоли с капсулы печени и правого купола диафрагмы + ГИХ	1	CC1
Удаление рецидивной опухоли в малом тазу	1	CC0
Пробное вмешательство (установка лапаропорта)	1	CC3
ВСЕГО	11	11

Примечание: ГИХ – гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия.

Таблица 3

Общая характеристика больных, подвергнутых повторным вмешательствам

Признак	Категория	Количество
Гистологическая степень злокачественности псевдомиксомы	Low grade	7
	High grade	4
Наличие асцита	Да	8
	Нет	3
Степень интраперитонеальной диссеминации	P1	1
	P2	1
	P3	9

Таблица 4

Взаимосвязь полноты циторедуктивной операции от исходной распространенности опухоли и гистологического варианта

До этапной циторедуктивной операции + ГИХ			При прогрессировании	
Гистологическая степень злокачественности псевдомиксомы	P	CCR0–3	P1–3	CCR0–3
Low grade				
P1		–	–	–
P2	3	CCR0 – 3	–	–
P3	4	CCR0 – 4	P2 – 1 P3 – 6	CCR0 – 4 CCR1 – 3
High grade				
P1		–	–	–
P2	1	CCR0	–	–
P3	3	CCR0 – 1 CCR2 – 1 CCR3 – 1	P1 – 1 P3 – 1	CCR1 – 1 CCR2 – 2 CCR3 – 1

В связи с этим перед врачом возникает дилемма: рекомендовать больному системную химиотерапию, которая окажется неэффективной и вызовет ряд побочных симптомов, либо планировать повторное хирургическое вмешательство, которое технически окажется сложнее предыдущего и тоже может снизить качество жизни.

Повторные операции после ранее проведенных этапных циторедуктивных операций были выполнены у 11 из 43 пациентов с псевдомиксомой брюшины (табл. 2). Повторная интраперитонеальная химиоперфузия с гипертермией проведена 6 больным. Основным критерием отбора пациентов на повторные вмешательства помимо удовлетворительного функционального статуса был исходный объем полноты циторедукции, который должен быть равен 0 или 1 (CC0-1, наличие резидуальной опухоли менее 2,5 мм). Из 11 повторно оперированных пациентов у 7 индекс полноты циторедукции исходно составлял CC-0, рецидив болезни выявлен в сроки от 22 до 47 мес; у двоих – CC-1, продолженный рост опухоли отмечен через 12 и 15 мес. Необходимо отметить, что при первичном обращении степень интраперитонеальной диссеминации у 3 пациентов составляла P2 и у 8 – P3, а при интраоперационной оценке во время повторных вмешательств P1, P2 и P3 выявлены у 1, 1 и 9 больных соответственно, что практиче-

ски равнозначно (табл. 3–4). Прогрессирование, реже, проявляется в виде продолженного роста либо появления новых отсеков в виде диффузного канцероматоза, с которым технически труднее справиться при повторных вмешательствах. Тем не менее добиться оптимального уровня циторедукции (CC0-1) при повторных операциях удалось у 7 из 11 пациентов.

Двое пациентов составили исключение из критериев отбора в связи с тем, что при выполнении первичной этапной циторедуктивной операции не удалось достигнуть оптимального объема резекции, полнота циторедукции составляла CC-2 и CC-3 (объем остаточной опухоли от 2,5 мм до 2,5 см и более). Рецидив зафиксирован спустя 6 и 11 мес соответственно, поводом к повторным вмешательствам явились признаки кишечной непроходимости. У 1 пациентки выполнено удаление рецидивной опухоли, резекция тонкой кишки, гемиколэктомия справа, гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия, у 1 больной – гемиколэктомия справа без химиоперфузии в связи с исходно низким функциональным статусом.

Максимальный срок наблюдения за пациентами после лечения составил 44 мес. Рецидивы возникли у 9 пациентов, при этом у большинства определялось удовлетворительное качество жизни. У 2 больных появились признаки частичной кишечной

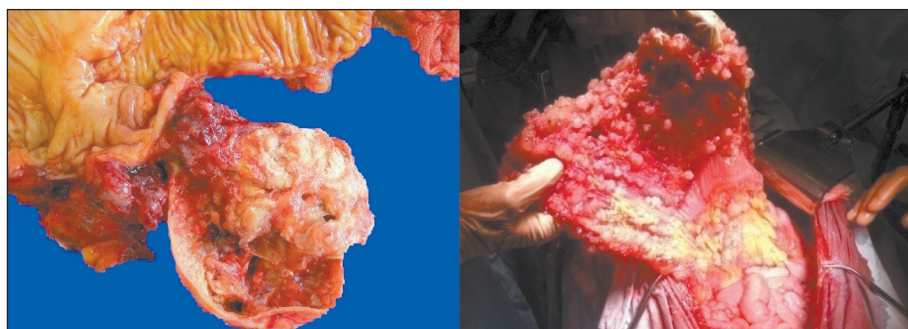


Рис. 1. Муцинозная аденокарцинома низкой степени злокачественности червеобразного отростка (левый снимок), псевдомиксома брюшины (правый снимок)

непроходимости, у одного – на уровне верхних отделов тощей кишки, у одного – в зоне илеоцекального перехода, что подтверждено замедлением пассажа бариевой взвеси при рентгенографии. Среди симптомов тотального канцероматоза по типу «панциря» при псевдомиксоме следует отметить: быстрое насыщение (уменьшение объема желудка вследствие компрессии), асимметрию живота при умеренном асците, похудание больного, ригидность брюшной стенки при пальпации. Ни один из больных в течение срока наблюдения не умер. У 2 больных с оптимальным (CC-0) уровнем циторедукции через 9 и 15 мес после повторной операции признаков прогрессирования нет. Показатели однолетней безрецидивной выживаемости составили 51 % (рис. 2).

Заключение

Выполнение повторных хирургических вмешательств при рецидиве псевдомиксомы представляет достаточно трудную задачу для хирурга в связи со сложностью достижения оптимальной циторедукции, однако, на наш взгляд, даже симптоматические операции оправданы в случае признаков компрессии полого органа или при наличии других витальных показаний. Основным условием повторного хирургического вмешательства

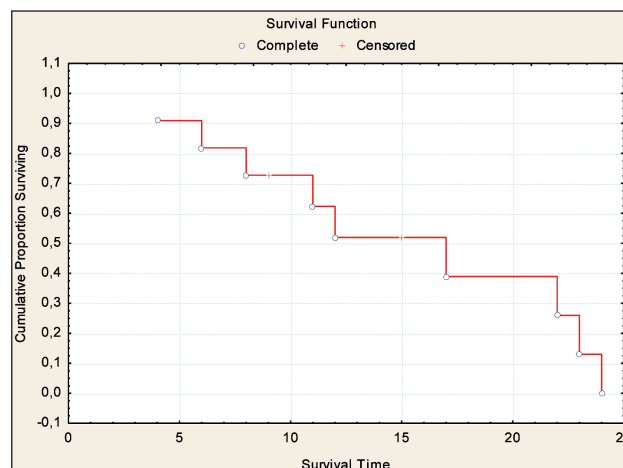


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости больных, перенесших повторные оперативные вмешательства

следует считать исходный оптимальный уровень циторедукции (CC0–CC1). Кроме того, условным критерием благоприятного прогноза считаем время до прогрессирования: чем оно длиннее, тем лучше. Однако провести анализ влияния времени до прогрессирования на общую выживаемость нам не удалось вследствие небольшого количества пациентов (n=11) и ввиду различных объемов повторных циторедуктивных операций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gough D.B., Donohue J.H., Schutt A.J., Gonchoroff N., Goellner J.R., Wilson T.O., Naessens J.M., O'Brien P.C., van Heerden J.A. Pseudomyxoma peritonei: long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg.* 1994; 219(2): 112–119.
2. Miner T.J., Shia J., Jaques D.P., Klimstra D.S., Brennan M.F., Coit D.G. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg.* 2005; 241(2): 300–308.
3. Chua T.C., Moran B.J., Sugarbaker P.H., Levine E.A., Glehen O., Gilly F.N., Baratti D., Deraco M., Elias D., Sardi A., Liauw W., Yan T.D., Barrios P., Gómez Portilla A., de Hingh I.H., Ceelen W.P., Pelz J.O., Pisco P., González-Moreno S., Van Der Speeten K., Morris D.L. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10; 30(20): 2449–56. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7166.
4. Glehen O., Mohamed F., Sugarbaker P.H. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy. *Ann Surg.* 2004; 240(2): 278–285.
5. Moran B.J. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J Public Health (Oxf).* 2006 Dec; 28(4): 375–8.
6. Smeenk R.M., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg.* 2007 Nov; 94(11): 1408–14. doi: 10.1002/bjs.5863.
7. Yan T.D., Links M., Fransi S., Jacques T., Black D., Saunders V., Morris D.L. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative

intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy a journey to becoming a nationally funded peritonectomy center. *Ann Surg Oncol.* 2007 Aug; 14(8): 2270–80. doi: 10.1245/s10434-007-9406-8.

8. Elias D., Gilly F., Quenet F., Bereder J.M., Sidéris L., Mansvelt B., Lorimier G., Glehen O., Association Française de Chirurgie. Pseudomyxoma peritonei: A French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2010 May; 36(5): 456–62. doi: 10.1016/j.ejso.2010.01.006.

9. Deraco M., Baratti D., Inglese M.G., Allaria B., Andreola S., Gavazzi C., Kusamura S. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 393–8. doi: 10.1245/ASO.2004.07.002.

10. Bryant J., Clegg A.J., Sidhu M.K., Brodin H., Royle P., Davidson P. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg.* 2005 Feb; 92(2): 153–8. doi: 10.1002/bjs.4862.

11. Smeenk R.M., Verwaal V.J., Antonini N., Zoetmulder F. Progression of Pseudomyxoma Peritonei after Combined Modality Treatment: Management and Outcome. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(2): 493–499. doi: 10.1245/s10434-006-9174-x.

12. Sugarbaker P.H. Comprehensive management of peritoneal surface malignancy using cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the Washington Cancer Institute approach. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Aug; 10(12): 1965–77. doi: 10.1517/14656560903044974.

Поступила/Received 24.08.18
Принята в печать/Accepted 12.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдуллаев Амир Гусейнович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения торако-абдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: amird@mail.ru. SPIN-код: 5178-8384.

Давыдов Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий торакальным отделением торако-абдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 555607.

Козлов Николай Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением отдела патологической анатомии опухолей человека, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: newbox13@mail.ru. SPIN-код: 1847-6530.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Amir G. Abdullaev, MD, DSc, Senior Researcher, Thoracic Surgery Department, N.N. Blokhin NMRC of Oncology of Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia).

Mikhail M. Davydov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Thoracic Surgery Department, N.N. Blokhin NMRC of Oncology of Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia).

Nikolay A. Kozlov, MD, PhD, Head of Pathology Department, N.N. Blokhin NMRC of Oncology of Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.