

ВОЗМОЖНОСТЬ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ И HIPEC. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.Г. Абдуллаев, К.И. Жордания

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Псевдомиксома, ассоциированная с Low grade опухолью червеобразного отростка, мультикистозная, папиллярная или эпителиодная мезотелиома и др. — заболевания, которые характеризуются преимущественным поражением брюшины и часто пограничной злокачественностью. Благодаря внедрению циторедуктивных операций без- или в сочетании с интраперитонеальной и/или системной химиотерапией удалось значительно улучшить их прогноз. Однако возможности сохранения репродуктивной функции у таких больных — вопрос дискуссионный, который мы попытались рассмотреть на конкретном клиническом примере.

Заключение. Перитонеальный карциноматоз у пациенток репродуктивного возраста диктует необходимость проведения лечения, которое зачастую не оставляет шансов на сохранение фертильности. Однако в некоторых случаях современная терапия позволяет рассмотреть вопрос о возможности будущей беременности у таких больных.

Ключевые слова: циторедуктивная операция, HIPEC, мезотелиома, беременность.

THE POSSIBLE OPTIONS FOR PRESERVING FERTILITY IN PATIENTS AFTER CYTOREDUCTIVE SURGERY AND HIPEC. A CLINICAL OBSERVATION

A.G. Abdullaev, K.I. Zhordania

Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Pseudomyxoma, associated with low grade tumor of the appendix, multicystic, papillary or epithelioid mesothelioma et al. — are diseases, characterized by predominantly peritoneal lesions and involvement, and, often, by borderline malignancy. The introduction of cytoreductive surgeries without- or in combination with intraperitoneal and/or systemic chemotherapy permitted to improve their prognosis. However, the possibilities to preserve reproductive function in such patients — is a debatable question, and we made an effort to consider it based on a specific clinical case.

Conclusion. Peritoneal carcinomatosis in patients of reproductive age requires treatment that often leaves no chance to preserve fertility. However, in some cases the modern therapy allows to consider the possibility of future pregnancy in such patients.

Keywords: cytoreductive surgery, HIPEC, mesothelioma, pregnancy.

Введение

Интраперитонеальная диссеминация (карциноматоз) наиболее часто обусловлена злокачественными опухолями желудка, яичников, толстой кишки, как правило, сопровождается плохим прогнозом и определяется рядом факторов — распространенностью, уровнем дифференцировки опухоли, чувствительностью к системной химиотерапии и пр. С другой стороны, существует ряд заболеваний, которые также характеризуются преимущественным

поражением брюшины, но при этом обладают пограничной злокачественностью, например псевдомиксома, ассоциированная с Low grade опухолью червеобразного отростка, мультикистозная, папиллярная или эпителиодная мезотелиома.

Прогноз указанных болезней в настоящее время удалось значительно улучшить благодаря внедрению циторедуктивных операций без- или в сочетании с интраперитонеальной системной химиотерапией [1–4]. Этапы и принципы

циторедуктивных операций стандартизованы и известны [5]. Для удаления всех видимых проявлений болезни может потребоваться мультивисцеральная резекция, перитонэктомия, удаление большого сальника. Часто при перитонеальном карциноматозе поражаются матка и яичники, поэтому экстирпация матки с придатками может быть необходима для получения полной циторедукции (CC-0), но это неизбежно приводит к ятрогенной хирургической менопаузе и бесплодию [6]. Последнее обстоятельство нередко тревожит пациенток детородного возраста, особенно в случае желания иметь детей, поэтому попытка сохранить фертильность является актуальной задачей.

Научные публикации, касающиеся решения этой проблемы, редки. Нас заинтересовали те из них, где описаны случаи возникновения беременности у пациенток с мезотелиомой или псевдомиксомой брюшины после проведенных циторедуктивных операций в сочетании с HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) (табл. 1).

К настоящему времени в мировой литературе описано и опубликовано только 14 подобных наблюдений [14]. Авторы отмечают, что средний балл по индексу перитонеального карциноматоза (PCI) составил в среднем $9,8 \pm 7,8$ (диапазон 1–26). Во время операции полная циторедукция (CC-0) была достигнута у 12 пациенток, почти полная (CC-1) — в одном наблюдении, еще у одной пациентки данные отсутствовали. Во всех случаях мезотелиомы во время HIPEC использовался цисплатин, в то

время как в восьми случаях псевдомиксомы брюшины — митомицин-С (ММС), оксалиплатин или комбинация ММС и цисплатина при температурах $38,5\text{--}43,3\text{ }^\circ\text{C}$ (отсутствуют данные для троих пациентов). Время между операцией с HIPEC и последующей беременностью составило от 9 до 80 мес со средним интервалом $29,5 \pm 20,3$ месяца.

Отдельный интерес представляют статьи, где беременность возникла с помощью ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии). При этом либо до, либо после циторедуктивной операции с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией проводили стимуляцию яичников с последующим оплодотворением *in vitro* [11, 15]. В ранее опубликованной статье [14] также указано, что в двух случаях беременность наступила путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а в 12 случаях зачатие произошло самопроизвольно.

Нами в 2015 г. было представлено клиническое наблюдение, в котором удалость сохранить беременность пациентке с эпителиоидной мезотелиомой брюшины до срока родоразрешения (37 недель) на фоне карциноматоза с последующей оптимальной циторедуктивной операцией [16].

В настоящем исследовании мы хотели представить достаточно редкий случай возникновения беременности спустя 9 лет после оптимальной циторедукции и HIPEC у пациентки с первичным диагнозом мультикистозная мезотелиома брюшины.

Таблица 1

Список публикаций с описанием клинических наблюдений возникновения беременности у больных мезотелиомой или псевдомиксомой брюшины после комбинированного лечения

Автор	Год публикации	Страна	Кол-во случаев (беремен.) n = 14
Kyser et al. [7]	2006	США	1
Ortega-Deballon et al. [8]	2011	Франция	7
Elias et al. [9]	2013	Франция	2
Cianos et al. [10]	2013	США	1
Campanati et al. [11]	2014	Бразилия	1
Gymez-Portilla et al. [12]	2015	Испания	1
de Assis et al. [13]	2019	США	1

Пациентка 26 лет

Анамнез: Больная проходила обследование по месту жительства по поводу бесплодия. Осенью 2011 г. выполнена диагностическая видеолaparоскопия, во время которой обнаружен кистозный канцероматоз брюшины, выполнена биопсия (рис. 2). Направлена в ФГБУ НМИЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. При пересмотре материала в РОНЦ №40322/11 получены данные о мультикистозной мезотелиоме. Госпитализирована в отделение торако-абдоминальной хирургии для лечения (рис. 1).

24.11.11. УЗИ брюшной полости: матка без узловых образований, яичники с множественными фолликулами и мелкими кистами. В проекции пузырно-маточного углубления по брюшине визуализируются цепочки мелких кистозных образований до 0,6–0,8 см, на участке 6×7 см аналогичные включения до 0,3–0,3 см по брюшине, покрывающей заднюю стенку матки, и до 0,6 см в проекции маточно-прямокишечного углубления и у стенок таза. В полости малого таза незначительное количество свободной жидкости.

Несмотря на морфологический тип опухоли и отсутствие элементов злокачественного роста, молодой возраст пациентки, желание сохранить фертильность, врачебным консиллиумом было принято решение о проведении комбинированного лечения — циторедуктивная операция в сочетании с внутрибрюшной гипертермической химиоперфузией (НПРЕС) и возможным сохранением матки и яичников. Использование столь агрессивного подхода к лечению указанной опухоли считаем оправданным в силу ее вероятной трансформации в более злокачественные типы и высокий риск рецидивирования [17].

На операции: над входом в малый таз по брюшине передней брюшной стенки и переходной складке тотальный мультикистозный канцероматоз с распространением дистально до маточно-пузырного углубления; отдельные очаги на брюшине дна матки и в области маточно-прямокишечного углубления. Яичники подвижные, визуально не увеличены, на поверхности правого яичника рубцовая деформация — состояние после резекции. Наружная



Рис. 1. Интраоперационное фото, диссеминация в малом тазу (матка отведена кпереди)

оболочка яичников утолщена, под ней визуализируются множественные кисты; в листках широкой связки вблизи правого яичника киста?, опухолевый отсев? до 1 см (рис. 2).

Выполнена циторедуктивная операция — перитонэктомия куполов диафрагмы и латеральных каналов, тотальная тазовая перитонэктомия с резекцией дна мочевого пузыря и сохранением матки и яичников. Бурсоментэктомия. Проведена процедура гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии аппаратом SunChip в «открытом» контуре при средней температуре перфузата 43С, цисплатин 100 мг, 60 мин (рис. 3).

Осложнения: послеоперационный неинфицированный панкреатит с первых суток. Рецидивирующий экссудативный плеврит слева. Состояние после дренирования левой плевральной полости от 25.04.2012, 04.05.2012, 07.05.2012. Нижнедолевая пневмония слева от 10.05.2012.

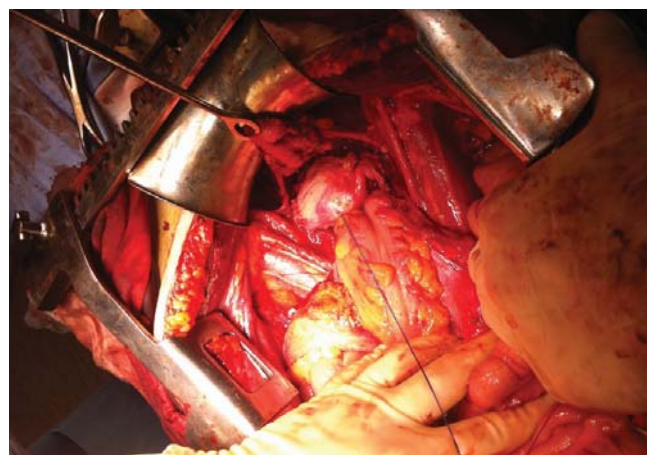


Рис. 2. Перитонэктомия в малом тазу (мочевой пузырь отведен зажимом Люэра)

Проводилась комплексная антисекреторная, противовоспалительная, инфузионная терапия. Состояние больной улучшилось — нормализовался уровень лейкоцитов, температура тела; положительная динамика по рентгенологическим данным от 14.05.2012. При контрольном УЗИ брюшной полости и малого таза от 14.05.2012 данных за осумкованную либо свободную жидкость не получено. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Морфологическое исследование операционного материала: 42551/2011 от 08.12.2011. Мультикистозная мезотелиома брюшины.

В последующем проводились контрольные исследования. Рецидива болезни у пациентки не отмечено, восстановился менструальный цикл, методы контрацепции не использовались.

Спустя 9 лет, в 2019 г., установлена первая беременность — две недели. При УЗИ на сроке 8 недель и 2 дня в матке визуализируются два плодных яйца с двумя живыми плодами. В по-

следующем в течение беременности отмечалась угроза прерывания на 9–10 и 15 неделях, на 26 неделе — гестационная анемия, 34 неделя — гестационная тромбоцитопения легкой степени без геморрагического синдрома.

По месту жительства (г. Волгоград) на 37 неделе было произведено родоразрешение (крупоральное кесарево сечение). Извлечена дихориальная диамниотическая двойня с оценкой по шкале Апгар 8–8 баллов. В динамике ранней неонатальной адаптации отмечались клинические проявления неонатальной желтухи с четвертых суток, по поводу чего проводилась терапия с уменьшением интенсивности гипербилирубинемии и желтухи. В настоящее время дети здоровы, развиваются соответственно возрасту.

Заключение

Возникновение столь грозного заболевания — перитонеальный карциноматоз — у пациенток репродуктивного возраста диктует необходимость проведения своевременной и качественной медицинской помощи, которая зачастую не оставляет шансов на сохранение фертильности. Данный факт, конечно, объясним стремлением добиться длительной ремиссии у пациентки и заботой о ее здоровье в первую очередь. Однако, как отмечалось выше, прогноз ряда болезней, сопровождающихся перитонеальным карциноматозом, в настоящее время удалось значительно улучшить благодаря внедрению циторедуктивных операций в сочетании с интраперитонеальной и/или системной химиотерапией.

Данный факт наряду с пониманием биологических особенностей опухолей позволяет в некоторых случаях рассмотреть вопрос о возможности будущей беременности у пациентки. Однако анализ литературы показал, что такие случаи встречаются казуистически редко, и к вопросу сохранения фертильности, особенно с использованием ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии), следует подходить с большой осторожностью и только у пациенток с относительно благоприятным прогнозом заболевания (оптимальная циторедуктивная операция, опухоли пограничной злокачественности).



Рис. 3. Аппарат для ГИХ, SunChip

ЛИТЕРАТУРА

1. Benhaim L., Faron M., Gelli M., Sourrouille I., Honoré C., Delhorme J.B., Elias D., Goere D. (2019) Survival after complete cytoreductive surgery and HIPEC for extensive pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol* 29:78–83.
2. Eng O.S., Turaga K.K. (2019) Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *J Surg Oncol* 119:613–615.
3. van Driel W.J., Koole S.N., Sikorska K., Schagen van Leeuwen J.H., Schreuder H.W.R., Hermans R.H.M., de Hingh I.H.J.T., van der Velden J., Arts H.J., Massuger L.F.A.G., Aalbers A.G.J., Verwaal V.J., Kieffer J.M., Van de Vijver K.K., van Tinteren H., Aaronson N.K., Sonke G.S. (2018) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 378:230–240.
4. Yan T.D., Deraco M., Baratti D., Kusamura S., Elias D., Glehen O., Gilly F.N., Levine E.A., Shen P., Mohamed F., Moran B.J., Morris D.L., Chua T.C., Piso P., Sugarbaker P.H. (2009) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 27:6237–6242.
5. Абдуллаев А.Г., Давыдов М.М. Этапная циторедуктивная операция — способ оптимальных резекций у больных псевдомиксомой и мезотелиомой брюшины // Онкогинекология. 2016. № 4. С. 59–63.
6. González-Moreno S., Kusamura S., Baratti D., Deraco M. (2008) Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 98:237–241.
7. Kyser K., Bidus M.A., Rodriguez M., Rose G.S., Elkas J.C. (2006) Spontaneous pregnancy following cytoreduction with peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Gynecol Oncol* 100:198–200.
8. Ortega-Deballon P., Glehen O., Levine E., Piso P., Sugarbaker P.H., Hayes-Jordan A., Facy A., Bakrin N., Rat P. (2011) Childbearing after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Results from an international survey. *Ann Surg Oncol* 18:2297–2301.
9. Elias D., Duchalais E., Dartigues P., Duvillard P., Poirot C., Goürü D. (2013) A new policy regarding ovarian resection in young women treated for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 20:1837–1842.
10. Cianos R., Lafever S., Mills N. (2013) Heated intraperitoneal chemotherapy in appendiceal cancer treatment. *Clin J Oncol Nurs* 17:84–87.
11. Campanati R.G., Hanan B., de Souza S.S., Gomes da Silva R. (2014) Pregnancy after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei. *Case Rep Surg* 2014:1–3.
12. Gymež-Portilla A., Olabarria I., Martín E. et al (2015) Natural conception after fertility-conserving cytoreductive surgery (FCCRS) and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with the oxaliplatin protocol: a case report. *Int J Surg Res* 4:4–6.
13. de Assis V., Saunders R. (2019) In vitro fertilization pregnancy following treatment of diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Case Rep Images Obstet Gynecol* 5:1.
14. A comprehensive review of childbearing after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / Dimitrios Papageorgiou, Dimitrios K. Manatakis, Katerina Papakonstantinou, Ioannis D. Kyriazanos // *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2020) 302:793–799.
15. Al-Safi Z.A., Edil B.H., Post M.D., Pearlman N.W., Alvero R peritoneal mesothelioma», *J Surg Oncol*. 2014 Sep; 110(4):372–4.
16. Абдуллаев А.Г., Жордания К.И., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.М., Краснополянский В.И., Петрухин В.А., Попов А.А., Манчиските О.В. Мезотелиома брюшины и беременность: клиническое наблюдение // Онкогинекология. 2015. № 1. С. 48–54.
17. Барболина Т.Д., Абдуллаев А.Г., Козлов Н.А., Цыганкова А.В., Кузьминов А.Е., Лактионов К.К. Опухолеподобные заболевания брюшины. Описание клинического случая лечения перитонеальной инклюзионной кисты // *Российский онкологический журнал*. 2020. Т. 25. № 5. С. 176–180.

АВТОРЫ

Абдуллаев Амир Гуссейнович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торокальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: amirido@mail.ru

Abdullaev Amir G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Leading Researcher of Surgical Department №11 (Thoracic Oncology) of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: amirido@mail.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru